

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

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

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY  
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Том 17, выпуск 1

2024

16+



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

**Импакт-фактор РИНЦ 2024 = 0,774**

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

**Журнал индексируется в SCOPUS**

#### УЧРЕДИТЕЛИ

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

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

#### Языки русский и английский

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

#### Адрес редакции:

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

#### Доступен на сайтах:

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

#### Заведующая редакцией

**Амирханова Сурия Викторовна,**  
тел. +7-937-520-99-90,  
e-mail: 17suria@gmail.com

#### Отдел договоров и рекламы

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

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

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

#### Международный отдел Отдел переводов (английский, немецкий, французский)

**Сунцова Мария Станиславовна,**  
тел. +7-987-268-42-16,  
e-mail: emci2008@gmail.com

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

© ООО ММЦ «Современная  
клиническая медицина», 2024  
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2024

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

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Том 17, выпуск 1 2024**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

#### Главный редактор

**Амиров Наиль Багауевич,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, Россия), e-mail: [namirov@mail.ru](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, H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 4

#### Заместители главного редактора

**Визель Александр Андреевич,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, Россия), e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; H-index (RSCI) = 25; H-index (SCOPUS) = 10

**Галевич Альберт Сарварович,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог ПФО (Казань, Россия), e-mail: [agalavich@mail.ru](mailto:agalavich@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; H-index (RSCI) = 53; H-index (SCOPUS) = 18

**Зиганшин Айрат Усманович,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, Россия), e-mail: [auziganshin@gmail.com](mailto:auziganshin@gmail.com); RSCI Author ID: 94893; H-index (RSCI) = 22; H-index (SCOPUS) = 22; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25; WoS = 17

**Марио Каззола,** почетный профессор в области респираторной медицины в Римском Университете Тор Вергата, Форум Европейского респираторного общества, главный редактор журналов «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» и «COPD – Research and Practice», первый эксперт по бронходилататорам и четвертый – по ХОБЛ во всем мире согласно Expertscape (Рим, Италия), e-mail: [mario.cazzola@uniroma2.it](mailto:mario.cazzola@uniroma2.it); H-index (SCOPUS) = 58; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73

#### Ответственный секретарь

**Даминова Мария Анатольевна,** канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии им. проф. Е.М. Лепского КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия), e-mail: [daminova-maria@yandex.ru](mailto:daminova-maria@yandex.ru); RSCI Author ID: 782936; H-index (RSCI) = 9

#### Члены редколлегии

**Альбицкий Валерий Юрьевич,** докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (Москва, Россия), e-mail: [albicky@nczd.ru](mailto:albicky@nczd.ru); RSCI Author ID: 559333; H-index (RSCI) = 37

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

**Киясов Андрей Павлович,** докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, чл.-корр. АН РТ (Казань, Россия), e-mail: [APKiyasov@kpfu.ru](mailto:APKiyasov@kpfu.ru); RSCI Author ID: 84866; H-index (RSCI) = 18

**Малеев Виктор Васильевич,** докт. мед. наук, проф., академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, лауреат Гос. премии РФ и Премии Правительства РФ (Москва, Россия), e-mail: [maleev@pcr.ru](mailto:maleev@pcr.ru); ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN РИНЦ: 1712-9809; Author ID: 493684; H-index (РИНЦ) = 40

**Менделевич Владимир Давыдович,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии с курсом педагогики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, Россия), e-mail: [mendelevich\\_vi@mail.ru](mailto:mendelevich_vi@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Resercher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; H-index (RSCI) = 38; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 3

**Синопальников Александр Игоревич,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, Россия), e-mail: [aisyn@ya.ru](mailto:aisyn@ya.ru); RSCI Author ID: 507953; H-index (RSCI) = 35

**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 РИНЦ: 4570-6612; **H-index** (РИНЦ, RSCI) = 27

**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) = 20

**Хабриев Рамил Усманович**, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (**Москва, Россия**), e-mail: [institute@nrph.ru](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) = 24; **H-index** (SCOPUS) = 3; **WoS** = 2

**Хасанов Рустем Шамильевич**, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, зав. кафедрой онкологии, радиологии и палиативной медицины, заслуженный врач РФ и РТ, гл. внештатный специалист-онколог МЗ РТ и ПФО (**Москва, Казань, Россия**), e-mail: [kasma.rf@tatar.ru](mailto:kasma.rf@tatar.ru); **H-index** (RSCI) = 16; **H-index** (SCOPUS) = 15; **WoS** = 7

#### Иностранные члены редколлегии

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

**Бримкулов Нурлан Нургазиевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и техники, заслуженный врач Кыргызской Республики (**Бишкек, Кыргызстан**), e-mail: [brimkulov@list.ru](mailto:brimkulov@list.ru); ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = 13; **H-index** (SCOPUS) = 12; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = 11; **WoS** = 8

**Денисова Юлия Леонидовна**, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры периодонтологии Белорусского государственного медицинского университета (**Минск, Республика Беларусь**), e-mail: [denisova\\_yul@mail.ru](mailto:denisova_yul@mail.ru); **H-index** (RSCI) = 18; **H-index** (SCOPUS) = 4; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = 18; **WoS** = 1

**Жилберт Массард**, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (**Страсбург, Франция**), e-mail: [Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr](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) = 14; **H-index** (SCOPUS) = 2

**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 Вискочил**, 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) = 22; **H-index** (SCOPUS) = 6; **WoS** = 3

**Адмакин Олег Иванович**, докт. мед. наук, проф., зам. директора, руководитель Образовательного департамента, зав. кафедрой детской профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, заслуженный врач России (**Москва, Россия**), e-mail: [admakin1966@mail.ru](mailto:admakin1966@mail.ru); **H-index** (RSCI) = 17; **H-index** (SCOPUS) = 10; **WoS** = 8

**Анисимов Андрей Юрьевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, гл. внештатный специалист-хирург МЗ РТ, чл.-корр. РАЕН, заслуженный врач РТ и РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [aanisimovbsmp@yandex.ru](mailto:aanisimovbsmp@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = 12; **H-index** (SCOPUS) = 2

**Анохин Владимир Алексеевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [anokhin56@mail.ru](mailto:anokhin56@mail.ru); ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (RSCI) = 15; **H-index** (SCOPUS) = 6

**Богданов Энвер Ибрагимович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [enver\\_bogdanov@mail.ru](mailto:enver_bogdanov@mail.ru); **H-index** (RSCI) = 17; **H-index** (SCOPUS) = 9

**Григорьева Вера Наумовна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ (**Нижний Новгород, Россия**), e-mail: [vrgr@yandex.ru](mailto:vrgr@yandex.ru); **H-index** (RSCI) = 17; **H-index** (SCOPUS) = 10; **WoS** = 8

**Жестков Александр Викторович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (**Самара, Россия**), e-mail: [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; SPIN РИНЦ: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = 25; **H-index** (SCOPUS) = 6; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = 12

**Жиляев Евгений Валерьевич**, докт. мед. наук, 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) = 9; **H-index** (SCOPUS) = 4; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = 7

**Загидуллин Шамиль Зарифович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (**Уфа, Россия**), e-mail: [zshamil@inbox.ru](mailto:zshamil@inbox.ru); RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = 16

**Ичитовкина Елена Геннадьевна**, докт. мед. наук, доцент, гл. психиатр управления медицинского обеспечения Департамента по материально-техническому обеспечению МВД России (**Москва, Россия**), e-mail: [elena.ichitovkina@yandex.ru](mailto:elena.ichitovkina@yandex.ru); **H-index** (RSCI) = 20; **H-index** (SCOPUS) = 5

**Мамедов Мехман Нияз оглы**, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела вторичной профилактики хронических нефункционных заболеваний ФГБУ НМИЦ ТПМ МЗ РФ (**Москва, Россия**), e-mail: [mmamedov@mail.ru](mailto:mmamedov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = 38; **H-index** (SCOPUS) = 5

**Маянская Светлана Дмитриевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [smayunskaya@mail.ru](mailto:smayunskaya@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = 15

**Миллер Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (**Новосибирск, Россия**), e-mail: [miller.olga@list.ru](mailto:miller.olga@list.ru); SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = 12

**Протасов Андрей Дмитриевич**, докт. мед. наук, проф., зав. отделом международного сотрудничества и образования Управления международных отношений, проф. кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (**Самара, Россия**), e-mail: [a.d.protasov@samsmu.ru](mailto:a.d.protasov@samsmu.ru); **H-index** (RSCI) = 20; **H-index** (Scopus) = 4; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = 18; **WoS** = 2

**Салева Гульшат Тауфиковна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ортопедической стоматологии ФБГОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач Республики Татарстан, отличник здравоохранения РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [gulshat.saleeva@kazangmu.ru](mailto:gulshat.saleeva@kazangmu.ru); **H-index** (RSCI) = 16; **H-index** (Scopus) = 3; **WoS** = 2

**Сафина Асия Ильдусовна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [Safina\\_asia@mail.ru](mailto:Safina_asia@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = 12; **H-index** (Scopus) = 12

**Сигитова Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [osigit@rambler.ru](mailto:osigit@rambler.ru); RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = 9; **H-index** (Scopus) = 2; **WoS** = 1

**Соловьев Андрей Горганьевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, (**Архангельск, Россия**), e-mail: [ASoloviev1@yandex.ru](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) = 37; **H-index** (SCOPUS) = 6; **WoS** = 3; E-library Author ID: 635504

**Доступен на сайтах:** web: <http://www.vskmjjournal.org>; [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru); [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru); [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru); <https://twitter.com/vskmjjournal>  
Рукописи не возвращаются, любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Все права защищены. Ответственность за содержание рекламы несет рекламодатель. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

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

**Impact-factor RSCI 2024 = 0,774**

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

The journal is indexed in SCOPUS

#### CONSTITUTORS

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

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

#### The languages: russian and english

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

#### Editorial office and publishers address:

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

##### Contacts:

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

#### Available on the websites:

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

#### Head of the Editorial Office:

**Suriya V. Amirkhanova**,  
+7-937-520-99-90 (tel.),  
e-mail: 17suriya@gmail.com

#### Marketing department

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

#### Computer support and web version:

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

#### International department

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

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

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

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

# THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 17, issue 1 2024

#### 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**; **H-index (SCOPUS) = 3**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17**; **WoS = 4**

##### Deputies Editor-in-chief

**Vizel Alexander A.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Head pulmonologist of TR HM, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 25**; **H-index (SCOPUS) = 10**

**Galyavich Albert S.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Academician of TR AS, Vice-President of RCS, Honored Doctor of TR and RF, Head cardiologist of Privoljsky Federal District (Kazan, Russia), e-mail: [agalyavich@mail.ru](mailto:agalyavich@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 53**; **H-index (SCOPUS) = 18**

**Ziganshin Airat U.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: [auziganshin@gmail.com](mailto:auziganshin@gmail.com); RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 22**; **H-index (SCOPUS) = 22**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25**; **WoS = 17**

**Mario Cazzola**, Prof., MD, FERS, Honorary Professor of Respiratory Medicine at the University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, Editor-in-chief of «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» and «COPD – Research and Practice», ranked as the first expert in bronchodilators and fourth in COPD worldwide by Expertscape (Rome, Italia), e-mail: [mario.cazzola@uniroma2.it](mailto:mario.cazzola@uniroma2.it); **H-index (SCOPUS) = 58**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73**

##### Responsible Secretary

**Daminova Maria A.**, C.Med.Sci., associate professor the Department of pediatrics and neonatology n.a. E.M. Lepsky of KSMA — Branch of RMACPE (Kazan, Russia), e-mail: [daminova-maria@yandex.ru](mailto:daminova-maria@yandex.ru); RSCI Author ID: 782936; **H-index (RSCI) = 9**

##### Editorial Board Members

**Albitsky Valery Yu.**, D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS (Moscow, Russia), e-mail: [albicky@nczd.ru](mailto:albicky@nczd.ru); RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 37**

**Amirov Nail Kh.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Academician of RAS (Kazan, Russia), e-mail: [amirovn@yandex.ru](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) = 18**

**Maleev Victor V.**, D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government Prize in Science and Technology (Moscow, Russia), e-mail: [maleyev@pcr.ru](mailto:maleyev@pcr.ru); ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN ПИИЛ: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (RSCI) = 40**

**Mendelevich Vladimir D.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University (Kazan, Russia), e-mail: [mendelevich\\_vl@mail.ru](mailto:mendelevich_vl@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 38**; **H-index (SCOPUS) = 3**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17**; **WoS = 3**

**Sinopalnikov Alexander I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (Moscow, Russia), e-mail: [aisyn@ya.ru](mailto:aisyn@ya.ru); RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 35**

**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 PIHL: 4570-6612; **H-index** (PIHL, RSCI) = **27**

**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) = **20**

**Khabriev Ramil U.**, D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Academician of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (**Moscow, Russia**), e-mail: [institute@nriph.ru](mailto:institute@nriph.ru); ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **24**; **H-index** (SCOPUS) = **3**; **WoS** = **2**

**Khasanov Rustem Sh.**, D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Director of KSMA – Branch of RMACPE of RF HM, Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Honored physician of RF and TR, Head oncologist of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: [ksma.rf@tatar.ru](mailto:ksma.rf@tatar.ru); **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **15**; **WoS** = **7**

#### Foreign Members of Editorial Board

**Adolfo Balaira**, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (**Pontevedra, Spain**), e-mail: [adolfo.balaira.villar@sergas.es](mailto:adolfo.balaira.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) = **13**; **H-index** (SCOPUS) = **12**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **11**; **WoS** = **8**

**Denisova Yulia L.**, D.Med.Sci., Prof., Prof. of the Department of Periodontology of Belarusian State Medical University (**Minsk, Belarus**) e-mail: [denisova\\_yul@mail.ru](mailto:denisova_yul@mail.ru); **H-index** (RSCI) = **18**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **1**

**Gilbert Massard**, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (**Strasbourg, France**), e-mail: [Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr](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) = **14**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

**Tilly Tansey**, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (**London E1 4NS, UK**), e-mail: [t.tansey@gmul.ac.uk](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, Great Britain), Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (**Prague, the Czech Republic**), e-mail: [vyskocil@biomed.cas.cz](mailto:vyskocil@biomed.cas.cz); **H-index** (SCOPUS) = **30**

#### Editorial Council

**Abdulganieva Diana I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University, Honored Doctor of TR, chief therapist specialist of the Ministry of Health of the RT (**Kazan, Russia**), e-mail: [diana.abdulganieva@kazangmu.ru](mailto:diana.abdulganieva@kazangmu.ru); ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **22**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**

**Adamkin Oleg I.**, D.Med.Sci., Prof., Deputy Director, Head of the Educational Department, Head of the Department of pediatric preventive dentistry and orthodontics of Institute of Dentistry, Moscow, Russia named after E.V. Borovsky, Honored Physician of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: [admakin1966@mail.ru](mailto:admakin1966@mail.ru); **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

**Anisimov Andrey Yu.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA – branch of RMACPE, Head surgeon freelance TR HM, Corresponding Member of RAES, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: [aanisimovbsmp@yandex.ru](mailto:aanisimovbsmp@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

**Anokhin Vladimir A.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: [anokhin56@mail.ru](mailto:anokhin56@mail.ru); ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (PIHL) = **15**; **H-index** (SCOPUS) = **6**

**Bogdanov Enver I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: [enver\\_bogdanov@mail.ru](mailto:enver_bogdanov@mail.ru); **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **9**

**Grigoryeva Vera N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Volga Medical Research University (**Nizhny Novgorod, Russia**), e-mail: [vrgr@yandex.ru](mailto:vrgr@yandex.ru); **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

**Zhestkov Alexander V.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (**Samara, Russia**), e-mail: [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600, SPIN-PIHL: 1058-2937, RSCI Author ID: 644525, Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **25**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **12**

**Zhilyayev Evgeniy V.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMACPE, Head physician of European Medical Center (**Moscow, Russia**), e-mail: [zhilyayev@mail.ru](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) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **7**

**Zagidullin Shamil Z.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propeutics of inner diseases of BSMU (**Ufa, Russia**), e-mail: [zshamil@inbox.ru](mailto:zshamil@inbox.ru); RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **16**

**Ichitovkina Elena G.**, D.Med.Sci., associate prof., psychiatrist of the Department of Medical Supply of the Department of Supply and Maintenance Ministry of Internal Affairs of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: [elena.ichitovckina@yandex.ru](mailto:elena.ichitovckina@yandex.ru); **H-index** (RSCI) = **20**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

**Mamedov Mekhman N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of secondary prevention of chronic noninfectious diseases of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (**Moscow, Russia**), e-mail: [mmamedov@mail.ru](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) = **38**; **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) = **15**

**Miller Olga N.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU (**Novosibirsk, Russia**), e-mail: [miller.olga@list.ru](mailto:miller.olga@list.ru); SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **12**

**Protasov Andrey D.**, D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of international cooperation and education of the Department of international relations, Prof. of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University (**Samara, Russia**), e-mail: [a.d.protasov@samsmu.ru](mailto:a.d.protasov@samsmu.ru); **H-index** (RSCI) = **20**; **H-index** (Scopus) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **2**

**Saleeva Gulshat T.**, D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of orthopedic dentistry of Kazan State Medical University, Honored Physician of the Republic of Tatarstan, Honored Healthcare Worker of the Russian Federation (**Kazan, Russia**), e-mail: [gulshat.saleeva@kazangmu.ru](mailto:gulshat.saleeva@kazangmu.ru); **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (Scopus) = **3**; **WoS** = **2**

**Safina Asiya I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatrics of KSMA – branch of RMACPE (**Kazan, Russia**), e-mail: [Safina\\_asiya@mail.ru](mailto:Safina_asiya@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (Scopus) = **2**

**Sigitova Olga N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Head nephrologist of TR HM, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: [osigit@rambler.ru](mailto:osigit@rambler.ru); RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (Scopus) = **2**; **WoS** = **1**

**Soloviev Andrey G.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of psychiatry and psychology of Northern State Medical University (**Arkhangelsk, Russia**), Honored worker of higher school, e-mail: [ASoloviev1@yandex.ru](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) = **37**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**; E-library AuthorID: 635504

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

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Функциональное состояние эндотелия у больных псориазом

**Арсланова Р.М.** (Россия, Стерлитамак),  
**Муталова Э.Г.** (Россия, Уфа), **Хисматуллина З.Р.** (Россия, Уфа), **Нигматуллина А.Э.** (Россия, Уфа),  
**Галяутдинова В.Р.** (Россия, Уфа), **Камалтдинова Г.Я.** (Россия, Уфа), **Асадуллина Г.В.** (Россия, Уфа),  
**Самигуллина Л.И.** (Россия, Уфа), **Рустямова З.Я.** (Россия, Уфа), **Садикова Р.И.** (Россия, Уфа),  
**Фрид С.А.** (Россия, Уфа), **Камалтдинов Э.Р.** (Россия, Уфа), **Мусина Ф.С.** (Россия, Уфа) ..... 7

Влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции на структурно-функциональные параметры правых отделов сердца и легочную гемодинамику у больных хронической обструктивной болезнью легких

**Кулик Е.Г.** (Россия, Благовещенск)  
**Павленко В.И.** (Россия, Благовещенск)  
**Бакина А.А.** (Россия, Благовещенск)  
**Нарышкина С.В.** (Россия, Благовещенск)..... 15

Особенности иммунного статуса у больных гломерулонефритами с рефрактерным нефротическим синдромом

**Кудряшов С.И.** (Россия, Чебоксары), **Стенина М.А.** (Россия, Москва), **Карзакова Л.М.** (Россия, Чебоксары), **Соколова Е.В.** (Россия, Москва),  
**Сидоров И.А.** (Россия, Чебоксары),  
**Борисова Л.В.** (Россия, Чебоксары),  
**Возякова Т.Р.** (Россия, Чебоксары) ..... 22

Взаимосвязь уровня аннексина А5 и регресса пульмональных осложнений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-COV-2, на амбулаторном этапе

**Курмаева А.Ш.** (Россия, Астрахань), **Башкина О.А.** (Россия, Астрахань), **Прокофьева Т.В.** (Россия, Астрахань), **Полунина О.С.** (Россия, Астрахань),  
**Полунина Е.А.** (Россия, Астрахань) ..... 29

Характеристика кардиоваскулярного риска у больных с псориазическим артритом

**Муталова Э.Г.** (Россия, Уфа), **Арсланова Р.М.** (Россия, Стерлитамак), **Хисматуллина З.Р.** (Россия, Уфа), **Нигматуллина А.Э.** (Россия, Уфа),  
**Галяутдинова В.Р.** (Россия, Уфа),  
**Камалтдинова Г.Я.** (Россия, Уфа),  
**Асадуллина Г.В.** (Россия, Уфа),  
**Самигуллина Л.И.** (Россия, Уфа), **Рустямова З.Я.** (Россия, Уфа), **Садикова Р.И.** (Россия, Уфа),  
**Фрид С.А.** (Россия, Уфа), **Камалтдинов Э.Р.** (Россия, Уфа), **Мусина Ф.С.** (Россия, Уфа)..... 35

Модификация тактики ведения пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности при синдроме старческой астении

**Подобед И.В.** (Россия, Москва), **Локинская Л.С.** (Россия, Белгород), **Алехина А.В.** (Россия, Воронеж),  
**Осипов К.В.** (Россия, Москва), **Ленкин С.Г.** (Россия, Москва), **Пономарев А.С.** (Россия, Екатеринбург),  
**Фомченкова Н.В.** (Россия, Владимир) ..... 44

Характеристика распространенности стоматологической заболеваемости у детей дошкольного возраста, проживающих в полных и восстановленных семьях

**Хадыева М.Н.** (Россия, Казань), **Галиуллин А.Н.** (Россия, Казань), **Якимова Ю.Ю.** (Россия, Казань) ..... 53

Преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности как фактор риска разрыва шейки матки в родах

**Хворостухина Н.Ф.** (Россия, Саратов),  
**Бахмач В.О.** (Россия, Саратов),  
**Трушина О.В.** (Россия, Саратов),  
**Колесникова Е.А.** (Россия, Саратов),  
**Однокозова О.С.** (Россия, Саратов),  
**Чупахин Р.В.** (Россия, Саратов) ..... 63

Прогностическая значимость исследования уровней маркеров апоптоза – белков P53 и BCL-2 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2

**Хутаева К.А.** (Россия, Астрахань),  
**Демидов А.А.** (Россия, Астрахань) ..... 71

Связь воспалительных маркеров и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с острым инфарктом миокарда

**Шаяхметова Э.Ш.** (Россия, Уфа), **Муталова Э.Г.** (Россия, Уфа), **Галяутдинова В.Р.** (Россия, Уфа),  
**Фрид С.А.** (Россия, Уфа), **Мингазетдинова Л.Н.** (Россия, Уфа), **Камалтдинова Г.Я.** (Россия, Уфа),  
**Асадуллина Г.В.** (Россия, Уфа), **Рустямова З.Я.** (Россия, Уфа), **Нигматуллина А.Э.** (Россия, Уфа),  
**Самигуллина Л.И.** (Россия, Уфа), **Садикова Р.И.** (Россия, Уфа), **Мусина Ф.С.** (Россия, Уфа) ..... 78

Дерево решений, определяющее вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2

**Прокофьева Т.В.** (Россия, Астрахань),  
**Шувалова А.С.** (Россия, Астрахань),  
**Полунина О.С.** (Россия, Астрахань),  
**Полунина Е.А.** (Россия, Астрахань) ..... 87

Прогностическая модель вероятности увеличения стадии артериальной гипертензии после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2

**Шувалова А.С.** (Россия, Астрахань),  
**Прокофьева Т.В.** (Россия, Астрахань),  
**Полунина О.С.** (Россия, Астрахань),  
**Полунина Е.А.** (Россия, Астрахань) ..... 94

## ОБЗОРЫ

Этиология синоназальной инвертированной папилломы: современный взгляд на проблему

**Бойко Н.В.** (Россия, Ростов-на-Дону),  
**Стагниева И.В.** (Россия, Ростов-на-Дону),  
**Киселев В.В.** (Россия, Ростов-на-Дону),  
**Гукасян Е.Л.** (Россия, Ростов-на-Дону),  
**Статешная П.А.** (Россия, Ростов-на-Дону),  
**Лебеденко М.К.** (Россия, Ростов-на-Дону) ..... 101

Посттуберкулезная обструктивная болезнь легких (обзор зарубежной литературы)

**Тлаис Х.** (Россия, Москва),  
**Анаев Э.Х.** (Россия, Москва) ..... 107

Биорезорбируемые композиционные материалы для остеосинтеза: обзор современных исследований

**Хисамиева Д.Р.** (Россия, Казань), **Шарафиев И.А.** (Россия, Казань), **Агатиева Э.А.** (Россия, Казань),  
**Никифоров А.А.** (Россия, Казань), **Галимзянова Р.Ю.** (Россия, Казань), **Ксембаев С.С.** (Россия, Казань),  
**Хакимуллин Ю.Н.** (Россия, Казань),  
**Вольфсон С.И.** (Россия, Казань), ..... 119

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Морфологические изменения в сосудистой полоске при экспериментальном эндолимфатическом гидрорсе

**Киселев В.В.** (Россия, Ростов-на-Дону),  
**Бойко Н.В.** (Россия, Ростов-на-Дону),  
**Стагниева И.В.** (Россия, Ростов-на-Дону),  
**Алексеев В.В.** (Россия, Ростов-на-Дону),  
**Гукасян Е.Л.** (Россия, Ростов-на-Дону),  
**Лебеденко М.К.** (Россия, Ростов-на-Дону) ..... 127

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

В год памяти Станислава Иосифовича Залеского – ординарного профессора, врача-учёного, российского государственного деятеля

**Передерина И.А.** (Россия, Томск), **Бакушина С.А.** (Россия, Томск), **Тверякова Е.Н.** (Россия, Томск),  
**Мирошниченко Ю.Ю.** (Россия, Томск),  
**Зыкова М.В.** (Россия, Томск) ..... 133

# CONTENTS

## ORIGINAL RESEARCH

Functional state of endothelium in patients with psoriasis

**Arslanova R.M.** (Russia, Sterlitamak),  
**Mutalova E.G.** (Russia, Ufa), **Khismatullina Z.R.**  
(Russia, Ufa), **Nigmatullina A.E.** (Russia, Ufa),  
**Galyautdinova V.R.** (Russia, Ufa),  
**Kamaltdinova G.J.** (Russia, Ufa), **Asadullina G.V.**  
(Russia, Ufa), **Samigullina L.I.** (Russia, Ufa),  
**Rustiyamova Z.Ya.** (Russia, Ufa), **Sadikova R.I.** (Russia,  
Ufa), **Frid S.A.** (Russia, Ufa), **Kamaltdinov E.R.** (Russia,  
Ufa), **Musina F.S.** (Russia, Ufa) ..... 7

Impact of the previous 2019 novel coronavirus infection  
on the structural and functional parameters  
of the right heart and on pulmonary hemodynamics  
in patients with chronic obstructive pulmonary disease

**Kulik E.G.** (Russia, Blagoveshchensk)  
**Pavlenko V.I.** (Russia, Blagoveshchensk)  
**Bakina A.A.** (Russia, Blagoveshchensk)  
**Naryshkina S.V.** (Russia, Blagoveshchensk) ..... 15

Immune status characteristics of glomerulonephritis  
patients with refractory nephrotic syndrome

**Kudryashov S.I.** (Russia, Cheboksary),  
**Stenina M.A.** (Russia, Moscow), **Karzakova L.M.**  
(Russia, Cheboksary), **Sokolova E.V.** (Russia, Moscow),  
**Sidorov I.A.** (Russia, Cheboksary),  
**Borisova L.V.** (Russia, Cheboksary),  
**Vozyakova T.R.** (Russia, Cheboksary) ..... 22

Relationship between the annexin A5 level and  
the regression of pulmonary complications in patients  
with SARS-COV-2-associated pneumonia  
at the outpatient stage

**Kurmaeva A.Sh.** (Russia, Astrakhan), **Bashkina O.A.**  
(Russia, Astrakhan), **Prokofyeva T.V.** (Russia, Astrakhan),  
**Polunina O.S.** (Russia, Astrakhan),  
**Polunina E.A.** (Russia, Astrakhan) ..... 29

Characteristics of cardiovascular risk in patients  
with psoriatic arthritis

**Mutalova E.G.** (Russia, Ufa), **Arslanova R.M.** (Russia,  
Sterlitamak), **Khismatullina Z.R.** (Russia, Ufa),  
**Nigmatullina A.E.** (Russia, Ufa), **Galyautdinova V.R.**  
(Russia, Ufa), **Kamaltdinova G.J.** (Russia, Ufa),  
**Asadullina G.V.** (Russia, Ufa), **Samigullina L.I.** (Russia,  
Ufa), **Rustiyamova Z.Ya.** (Russia, Ufa),  
**Sadikova R.I.** (Russia, Ufa), **Frid S.A.** (Russia, Ufa),  
**Kamaltdinov E.R.** (Russia, Ufa),  
**Musina F.S.** (Russia, Ufa) ..... 35

Decompensated chronic heart failure management  
modifications for patients with frailty

**Podobed I.V.** (Russia, Moscow), **Lokinskaya L.S.**  
(Russia, Belgorod), **Alehina A.V.** (Russia, Voronezh),  
**Osipov K.V.** (Russia, Moscow), **Lenkin S.G.** (Russia,  
Moscow), **Ponomarev A.S.** (Russia, Ekaterinburg),  
**Fomchenkova N.V.** (Russia, Vladimir) ..... 44

Characteristics of dental morbidity prevalence  
in preschool children living in nuclear  
and reconstituted families

**Khadyeva M.N.** (Russia, Kazan),  
**Galiullin A.N.** (Russia, Kazan),  
**Yakimova Ju.Yu.** (Russia, Kazan) ..... 53

Premature rupture of membranes in full-term pregnancies  
as a risk factor of uterine cervix ruptures in childbirth

**Khvorostukhina N.F.** (Russia, Saratov),  
**Bakhmach V.O.** (Russia, Saratov),  
**Trushina O.V.** (Russia, Saratov),  
**Kolesnikova E.A.** (Russia, Saratov),  
**Odnokozova O.S.** (Russia, Saratov),  
**Chupakhin R.V.** (Russia, Saratov) ..... 63

Prognostic significance of studying the levels  
of apoptosis markers, proteins P53 and BCL-2,  
in elderly patients with SARS-COV-2-caused  
viral pneumonia

**Khutaeva K.A.** (Russia, Astrakhan),  
**Demidov A.A.** (Russia, Astrakhan) ..... 71

Interaction between inflammation markers  
and anxiety-depressive disorders in patients  
with acute myocardial infarction

**Shayakhmetova E.Sh.** (Russia, Ufa),  
**Mutalova E.G.** (Russia, Ufa),  
**Galyautdinova V.R.** (Russia, Ufa),  
**Frid S.A.** (Russia, Ufa),  
**Mingazetdinova L.N.** (Russia, Ufa),  
**Kamaltdinova G.J.** (Russia, Ufa),  
**Asadullina G.V.** (Russia, Ufa),  
**Rustiyamova Z.Ya.** (Russia, Ufa),  
**Nigmatullina A.E.** (Russia, Ufa),  
**Samigullina L.I.** (Russia, Ufa),  
**Sadikova R.I.** (Russia, Ufa),  
**Musina F.S.** (Russia, Ufa) ..... 78

Decision tree determining the probability  
of increased cardiovascular risk in patients  
with arterial hypertension after viral pneumonia  
caused by SARS-COV-2

**Prokofyeva T.V.** (Russia, Astrakhan),  
**Shuvalova A.S.** (Russia, Astrakhan),  
**Polunina O.S.** (Russia, Astrakhan),  
**Polunina E.A.** (Russia, Astrakhan) ..... 87

Prognostic model of the probability of an increase  
in the stage of arterial hypertension after viral  
pneumonia caused by SARS-COV-2

**Shuvalova A.S.** (Russia, Astrakhan),  
**Prokofyeva T.V.** (Russia, Astrakhan),  
**Polunina O.S.** (Russia, Astrakhan),  
**Polunina E.A.** (Russia, Astrakhan) ..... 94

## REVIEWS

Etiology of sinonasal inverted papilloma:  
a modern view on the problem

**Boiko N.V.** (Russia, Rostov-on-Don),  
**Stagnieva I.V.** (Russia, Rostov-on-Don),  
**Kiselev V.V.** (Russia, Rostov-on-Don),  
**Gukasyan E.L.** (Russia, Rostov-on-Don),  
**Statshnaya P.A.** (Russia, Rostov-on-Don),  
**Lebedenko M.K.** (Russia, Rostov-on-Don) ..... 101

Post-tuberculous obstructive pulmonary disease  
(review of foreign literature)

**Tlais H.** (Russia, Moscow),  
**Anaev E.Kh.** (Russia, Moscow) ..... 107

Bioresorbable composites for osteosynthesis:  
a review of modern research

**Khisamieva D.R.** (Russia, Kazan),  
**Sharafiev I.A.** (Russia, Kazan),  
**Agatieva E.A.** (Russia, Kazan),  
**Nikiforov A.A.** (Russia, Kazan),  
**Galimzyanova R.Y.** (Russia, Kazan),  
**Ksembayev S.S.** (Russia, Kazan),  
**Khakimulin Yu.N.** (Russia, Kazan),  
**Wolfson S.I.** (Russia, Kazan) ..... 119

## EXPERIMENTAL STUDIES – TO PRACTICAL MEDICINE

Morphological changes in the stria vascularis  
in experimental endolymphatic hydrops

**Kiselev V.V.** (Russia, Rostov-on-Don),  
**Boiko N.V.** (Russia, Rostov-on-Don),  
**Stagnieva I.V.** (Russia, Rostov-on-Don),  
**Alekseev V.V.** (Russia, Rostov-on-Don),  
**Gukasyan E.L.** (Russia, Rostov-on-Don),  
**Lebedenko M.K.** (Russia, Rostov-on-Don) ..... 127

## MEDICIN'S HISTORY

In the memorial year of Stanislav I. Zalesky, ordinary  
professor, medical scientist, and Russian statesman

**Perederina I.A.** (Russia, Tomsk),  
**Bakushina S.A.** (Russia, Tomsk),  
**Tveryakova E.N.** (Russia, Tomsk),  
**Miroshnichenko Yu.Yu.** (Russia, Tomsk),  
**Zykova M.V.** (Russia, Tomsk) ..... 133

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

**АРСЛАНОВА РЕНАТА МАРСЕЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0009-0003-6477-753X; врач ООО Медицинский центр «Гиппократ», 453115, Стерлитамак, ул. Локомотивная, 2Б, тел. 8-927-935-99-11. E-mail: renatarslanova30@gmail.com  
**МУТАЛОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИЗОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: emutalova@mail.ru  
**ХИСМАТУЛЛИНА ЗАРЕМА РИМОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8674-2803; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: hzr07@mail.ru  
**НИГМАТУЛЛИНА АЛЬБИНА ЭЛЬДУСОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: albanigma@mail.ru  
**ГАЛЯУТДИНОВА ВЕЛЕНА РАМИЛЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: velen.galyautdinova1704@gmail.com  
**КАМАЛТДИНОВА ГУЛЬНАРА ЯДГАРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1193-7240; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: kgj69@mail.ru  
**АСАДУЛЛИНА ГУЛЬНАРА ВЕНЕРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-2736-0041; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: asgulnara@rambler.ru  
**САМИГУЛЛИНА ЛИАНА ИСКАНДАРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: liana\_sam@inbox.ru  
**РУСТЯМОВА ЗУЛЬФИЯ ЯВДАТОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-8353-0140; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: rzulfiya@yandex.ru  
**САДИКОВА РЕГИНА ИЛЬГИЗОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: regina281210@yandex.ru  
**ФРИД СВЕТАЛА АРКАДЬЕВНА**, ORCID ID: 000-0003-0131-4266; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: valex69@mail.ru  
**КАМАЛТДИНОВ ЭЛЬДАР РУСЛАНОВИЧ**, ORCID ID: 0009-0006-0068-2795; студент 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73  
**МУСИНА ФЛАРИСА САБИРЬЯНОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-0898-7052; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: musinaflarisa@mail.ru

**Реферат. Введение.** Псориаз является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождается повышением риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с популяцией, что связывают, главным образом, с хроническим системным воспалением (повышение уровня С-реактивного белка, фибриногена, гомоцистеина) и накоплением традиционных факторов кардиоваскулярного риска (дислипидемия, ожирение, снижение физической активности, артериальная гипертензия). Исследования, оценивающие связь между псориазом, воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, немногочисленны. **Цель исследования** - изучение связи провоспалительных медиаторов с показателями функционального состояния эндотелия у больных псориазом. **Материал и методы.** Обследовано 116 больных с достоверным диагнозом псориаза в возрасте 19-62 лет. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц, сопоставимые по возрасту. Диагноз был выставлен с учетом клинической формы, стадии, сезонности, типа и степени тяжести псориаза. Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Уровень провоспалительных маркеров (ИЛ-6, VEGF, СРБвч) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов ИФА-БЕСТ (производства ООО «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ). Эндотелиальную функцию оценивали по количественному содержанию эндотелина-1 с помощью тест-системы Biomedical ENDOTELIN ЗАО «БиоХимМак», характеристике сосудодвигательной функции эндотелия, определяемой ультразвуковым методом по методике Selzermaier D. и соавт. **Результаты и обсуждение.** Исследование выявило высокую частоту болезни у лиц трудоспособного возраста, незначительное преобладание среди за-

болевших мужчин. У 55,2% больных установлены классические факторы риска атеросклероза: артериальная гипертония, курение, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание. Избыточный вес имели 33,6% пациентов; ожирение I-II степени – 24,1% пациентов; абдоминальное ожирение – 39,7% пациентов. Результаты исследования провоспалительных маркеров в сыворотке крови выявили значительное повышение их уровня по сравнению с показателями лиц контрольной группы, коррелирующее с тяжестью псориаза, снижение соотношения ИЛ-6/СРБвч. Дисфункция эндотелия характеризовалась статистически значимым повышением эндотелина-1, значительным повышением содержания сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови больных псориазом. Показатель процента прироста диаметра плечевой артерии на эндотелий-зависимый стимул был снижен и составил в среднем 9,14% в группе больных псориазом. **Заключение.** Установлена высокая коморбидность псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний. Определено существенное повышение уровня медиаторов системного иммунного воспаления ИЛ-6 и С-РБвч, уменьшение соотношения ИЛ-6/С-РБвч, коррелирующие с тяжестью заболевания, наличием сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушение функции сосудистого эндотелия характеризуется повышением содержания в сыворотке крови ЭТ-1, VEGF, снижением поток-опосредованной дилатации плечевой артерии.

**Ключевые слова:** псориаз, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелиальная дисфункция, воспаление.

**Для ссылки:** Арсланова Р.М., Муталова Э.Г., Хисматуллина З.Р. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных псориазом // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.7–14. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).7-14.

## FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH PSORIASIS

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

**MUTALOVA ELVIRA G.**, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: emutalova@mail.ru

**KHISMATULLINA ZAREMA R.** ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Dermatology & Venereology with Post-Graduate Courses in Dermatology, Venereology, and Cosmetology, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: hzr07@mail.ru

**NIGMATULLINA ALBINA E.**, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: albanigma@mail.ru

**GALYAUDINOVA VELENA R.**, ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; Assistant Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: velen.galyautdinova1704@gmail.com

**KAMALTDINOVA GULNARA J.**, ORCID ID: 0000-0002-1193-7240; Cand. Sc. Med., associate professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: kgj69@mail.ru

**ASADULLINA GULNARA VENEROVNA**, ORCID ID: 0000-0003-2736-0041; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: asgulgara@rambler.ru

**SAMIGULLINA LIANA I.**, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: liana\_sam@inbox.ru

**RUSTYAMOVA ZULFIYA YAVDATOVNA**, ORCID ID: 0000-0002-8353-0140; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: rzulfiya@yandex.ru

**SADIKOVA REGINA I.**, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: regina281210@yandex.ru

**FRID SVETLANA A.**, ORCID ID: 000-0003-0131-4266; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: valex69@mail.ru

**KAMALTDINOV EL DAR R.**, ORCID ID: 0009-0006-0068-2795; 5<sup>th</sup>-year student of the Faculty of General Medicine, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: 8-347-272-41-73

**MUSINA FLARISA S.**, ORCID ID: 0000-0002-0898-7052; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: musinaflarisa@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Psoriasis is an independent risk factor for cardiovascular diseases, accompanied by an increased risk of mortality from cardiovascular diseases, as compared with the population, which is mainly associated with chronic systemic inflammation (increased levels of C-reactive protein, fibrinogen, and homocysteine) and with the accumulation of conventional cardiovascular risk factors, such as dyslipidemia, obesity, decreased physical activity, and arterial hypertension. There are only few studies evaluating the link between psoriasis, inflammation, and cardiovascular disease. Our **aim** was to study the relationship between pro-inflammatory mediators and the endothelium functional state indicators of the in patients with psoriasis. **Materials and Methods.** We examined 116 patients with verified psoriasis, aged 19-62 years. The control group consisted of 25 comparably aged and practically healthy individuals. The diagnosis was made considering the psoriasis clinical form, stage, seasonality, type, and severity. All patients underwent a standard laboratory and instrumental examination. The levels of pro-inflammatory markers (IL-6, VEGF,

CRPvh) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using commercial ELISA-BEST kits manufactured by OOO Vector-Best, Novosibirsk, Russia. The endothelial function was assessed by using the Biomedical ENDOTELIN test system by BioKhimMak JSC to measure the quantitative content of endothelin-1, a characteristic of the vasomotor function of endothelium, determined by ultrasound according to the method proposed by Celermajer D. et al. **Results and Discussion.** The study revealed a high incidence of the disease in people of working age and a slight predominance among male patients. In 55.2% of patients, classic atherosclerosis risk factors were identified: Arterial hypertension, smoking, low physical activity, alcohol abuse, and improper nutrition. 33.6% of patients were overweight; 24.1% had obesity I-II degree, and 39.7% with abdominal obesity. According to the findings of the study of pro-inflammatory markers in the blood serum, there is a significant increase in their levels as compared with the control group indicators, which correlates with the severity of psoriasis and a decrease in the ratio of IL-6/CRPvh. Endothelial dysfunction was characterized by a statistically significant increase in endothelin-1 and a significant increase in the content of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the blood serum of psoriasis patients. Percentage increase in the brachial artery diameter on the endothelium-dependent stimulus was reduced and averaged 9.14% in the group of patients with psoriasis. **Conclusion.** A high comorbidity of psoriasis and cardiovascular diseases has been established. A significant increase in the levels of systemic immune inflammation mediators IL-6 and C-RBhv and a decrease in the ratio of IL-6/C-RPvh were identified, which correlates with the severity of the disease and the presence of cardiovascular diseases. Vascular endothelium dysfunction is characterized by an increase in the content of ET-1 and VEGF in the blood serum and a decrease in the flow-mediated dilatation of the brachial artery.

**Keywords:** psoriasis, cardiovascular disease, endothelial dysfunction, inflammation.

**For reference:** Arslanova RM, Mutalova EG, Khismatullina ZR, et al. Functional state of endothelium in patients with psoriasis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 7-14. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).7-14.

**Введение.** Псориаз (Пс) - хроническое воспалительное заболевание, поражающее 2–3% населения. Пс является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сопровождается повышением риска смертности от ССЗ по сравнению с популяцией, что связывают, главным образом, с хроническим системным воспалением (повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, гомоцистеина) и накоплением традиционных факторов (ТФ) кардиоваскулярного риска (КВР) (дислипидемия (ДЛП), ожирение, снижение физической активности, артериальная гипертензия (АГ)) [1]. Наиболее значимыми данными о прогностической взаимосвязи псориаза и ССЗ являются данные о более высоком показателе смертности [2] и продолжительности жизни у больных Пс, которая при средней и тяжелой степени тяжести снижается примерно на 5 лет в основном как раз за счет сердечно-сосудистой патологии [3].

Наиболее ранним этапом атерогенеза является эндотелиальная дисфункция (ЭД). За последние годы получены данные о роли нарушений функциональной активности эндотелия в патогенезе Пс. Поврежденный эндотелий активизирует систему сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, что подтверждается изменениями реологических свойств крови, склонностью к тромбообразованию и стимуляцией процессов свертывания крови [4]. Доказано, что ЭД является этапом, предшествующим появлению ранних атеросклеротических изменений в сосудистой стенке [5]. Агрегационные нарушения в сочетании с ЭД у пациентов с Пс свидетельствуют о повышенном риске формирования сердечно-сосудистой патологии [6].

С патофизиологической точки зрения центральным элементом воспалительной гипотезы атеросклероза является взаимодействие между воспалением и ЭД, как было показано при других хронических воспалительных аутоиммунных заболеваниях [7]. Их синергизм запускает и усиливает последовательность ускорения развития атеросклероза, субклиническое поражение органов-мишеней

и, в конечном итоге, клинически выраженные сердечно-сосудистые проявления [8]. Маркеры и механизмы прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистого русла при Пс в условиях персистирующего аутоиммунного воспаления остаются предметом научных дискуссий, что обуславливает актуальность проведения дальнейших исследований. Целью исследования явилось изучение связи провоспалительных медиаторов с показателями функционального состояния эндотелия у больных Пс.

**Материал и методы.** Обследовано 116 больных с достоверным диагнозом Пс в возрасте 19-62 лет. Критериями включения в основную группу являлись: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз Пс, информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Критерии исключения – возраст пациента менее 18 лет, отказ от участия в исследовании, беременность. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц, сопоставимые по возрасту. Диагноз был выставлен с учетом клинической формы, стадии, сезонности, типа и степени тяжести Пс. Вульгарную форму Пс диагностировали при выявлении характерной клинической картины заболевания. Патологические элементы четко отграничивались от здоровой кожи. Папулы розовато-красного или насыщенно-красного цвета были покрыты характерными серебристо-белыми чешуйками. При поскабливании очагов определялась псориазная триада характерных феноменов. Прогрессирующая стадия заболевания определялась на основании характерных признаков: периферического роста папул, появления новых высыпаний, наличия гиперемической каймы вокруг элементов – венчика роста, интенсивного шелушения. «Осенне-зимняя» форма выставлялась при возникновении обострений псориаза в холодное время года, «весенне-летняя» – летом и «смешанная» форма – без четкой связи с временем года. Тип Пс определялся согласно возрасту, в котором происходил дебют дерматоза, и принадлежности к семейно-

му наследованию заболевания. Тип I соответствовал раннему началу заболевания – в возрасте до 40 лет, при этом в анамнезе выявлялось семейное наследование Пс. Тип II определялся у больных с поздним началом болезни – старше 40 лет – и отсутствием семейного риска развития дерматоза. Редко-рецидивирующим считался Пс, обострения которого возникали не чаще одного раза за несколько лет. Пс расценивался как умеренно-рецидивирующий при наличии обострений каждые 1–2 года. Сохранение ремиссии Пс до трех месяцев после окончания лечения рассматривалось как часто-рецидивирующий дерматоз. Непрерывно-рецидивирующим считался Пс при условии неполного лечебного эффекта и возникновения нового обострения заболевания в течение одного месяца после выписки из стационара. Диагноз псориазического артрита (ПсА) подтверждался типичным клинико-лабораторным и рентгенологическим исследованием кистей, стоп, таза и переходного отдела позвоночника согласно международным стандартам CASPAR.

Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, исследование характеристик белкового и углеводного обменов; изучение функционального состояния печени; электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки. У больных определялись объем талии, индекс массы тела; суммарный коронарный риск (по шкале SCORE); степень тяжести псориаза (PASI); уровень ИЛ-6, VEGF, СРБвч – методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов ИФА-БЕСТ (производства ООО «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ); определение количественного уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) проводилось с помощью тест системы Biomedical ENDOTELIN (1-21) ЗАО «БиоХимМак». Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвукового аппарата ALOKA SSD-5500 линейным электронным мультичастотным датчиком 5–13 МГц по методике Селгтајег и соавт. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2–5 см проксимальнее локтевого сгиба. Диаметр оценивали в покое после 10 минут отдыха. Стимулом, вызывающим зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий, являлась реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, в которой создавалось давление на 40–50 мм рт. ст. выше систолического. Диаметр оценивали после снятия манжеты через 60 с. После восстановления диаметра артерии через 15 минут пациент принимал 0,5 мг нитроглицерина сублингвально в качестве эндотелий-независимого стимула. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать 10% и более от исходного диаметра при пробе с реактивной гиперемией и 20% и более при пробе с нитроглицерином.

Статистический анализ данных выполнялся с помощью компьютерной программы Statistica 10.0. Значения непрерывных величин представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – стан-

дартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. В случаях нормального распределения и равенства дисперсий для проверки гипотезы о равенстве средних использовали  $t$ -критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий использовали непараметрический  $U$ -критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  [9].

**Результаты исследования.** Изучение клинических проявлений Пс выявило высокую частоту болезни у лиц трудоспособного возраста, незначительное преобладание среди заболевших мужчин. У большинства пациентов (79,3 %) первые признаки дерматоза появились в возрасте 21–40 лет. Дебюту заболевания чаще предшествовали психоэмоциональные стрессы, перенесенные инфекции. У 55,2% больных установлены классические факторы риска атеросклероза: артериальная гипертония, курение, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание.

Другие признаки и характеристики Пс распределены следующим образом: по сезонному типу псориаза – зимний тип отмечен у 74,1% пациентов; внесезонный – у 13,8% пациентов. Суммарный коронарный риск по шкале SCORE определен как низкий у большинства (55,2%) пациентов; умеренный – у 36,2% пациентов; высокий – у 8,6% пациентов. Избыточный вес имели 33,6% пациентов; ожирение I–II степени – 24,1% пациентов; абдоминальное ожирение – 39,7% пациентов. Клиническая картина кожного процесса характеризовалась ограниченными или распространенными мелко- и крупнобляшковыми сыпями, которые находились в прогрессирующей и стационарной стадиях. PASI у больных Пс колебался от 7,9 до 23,5 балла, в среднем составлял  $15,1 \pm 1,2$  балла, а в зависимости от стадии: в прогрессирующей стадии –  $18,2 \pm 0,9$  балла; в стационарной стадии –  $13,6 \pm 1,1$  балла. Сопутствующая патология установлена у 69,6 % больных; чаще всего диагностировались ССЗ – у 47,54% пациентов; болезни желудочно-кишечного тракта – у 14,7% пациентов. При наличии ССЗ отмечались более длительный срок болезни, более высокая частота среднетяжелого и тяжелого течения, внесезонного типа по сравнению с пациентами без ССЗ.

Результаты исследования провоспалительных маркеров в сыворотке крови у больных Пс выявили значительное повышение их уровня по сравнению с показателями лиц контрольной группы: ИЛ-6 –  $5,19 \pm 0,51$  пг/мл (у лиц контрольной группы  $1,11 \pm 0,13$  пг/мл,  $p < 0,05$ ); СРБвч –  $8,62 \pm 0,84$  мг/л (у лиц контрольной группы  $0,91 \pm 0,08$  мг/л,  $p < 0,05$ ); уменьшение их соотношения –  $0,63 \pm 0,06$  (у лиц контрольной группы  $1,45 \pm 0,12$ ,  $p < 0,05$ ); при этом анализ содержания ИЛ-6 не выявил вероятной разницы между показателями у пациентов разного возраста, концентрация СРБвч достоверно ( $p = 0,00015$ ) повышалась у больных старше 45 лет ( $9,96 \pm 0,71$  мг/л) относительно таковой у пациентов младшего возраста ( $5,98 \pm 0,72$  мг/л). Значение соотношения ИЛ-6/СРБвч было снижено при тяжелой степени относительно

показателей у больных с легкой степенью тяжести. Существенное увеличение СРБвч у больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом подтверждает провоспалительное смещение иммунорегуляторных процессов и хроническое иммунное воспаление. При сопоставлении показателей провоспалительных биомаркеров у больных Пс в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии выявлено достоверное повышение уровня обоих показателей при наличии ССЗ по сравнению с пациентами без ССЗ и группой контроля: ИЛ-6 –  $8,31 \pm 0,78$  пг/мл (у пациентов без ССЗ –  $4,19 \pm 0,42$  пг/мл; в группе контроля –  $1,11 \pm 0,13$  пг/мл,  $p < 0,05$ ); С-РБвч –  $11,82 \pm 0,92$  мг/л (у пациентов без ССЗ –  $5,64 \pm 0,45$  мг/л; в группе контроля –  $0,91 \pm 0,08$  мг/л,  $p < 0,05$ ).

Дисфункция эндотелия проявляется нарушением баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами в сторону преобладающего влияния вазодилататоров. ЭТ-1, благодаря воздействию на различные клеточные рецепторы, контролирует два противоположных процесса. При воздействии высоких концентраций проявляется его вазоконстрикторное

свойство. На рисунке 1 представлено содержание средней концентрации ЭТ-1 в обследуемых группах. Значение ЭТ-1 статистически значимо было выше в группе больных Пс по сравнению с контрольной группой ( $4,16 \pm 0,68$  и  $1,44 \pm 0,72$  флмоль/мл соответственно,  $p = 0,0071$ ). При сравнении значений в группах в зависимости от наличия ССЗ также выявило статистическую значимость различий ( $p = 0,0321$ ).

Основной особенностью ангиогенеза при псориазе является наличие усиленной пролиферации эндотелиальных клеток кровеносных сосудов кожи. Исследование содержания VEGF в сыворотке крови больных Пс ( $384,36 \pm 18,65$  пг/мл) показало значительное его увеличение по сравнению с таковым у лиц контрольной группы ( $72,87 \pm 9,29$  пг/мл,  $p = 0,0000$ ). Степень увеличения содержания VEGF не зависела от продолжительности болезни, однако оказался выше при увеличении частоты рецидивов. Наличие ССЗ способствовало увеличению уровня VEGF в группе, который на 15-20% превышал такой у пациентов, не имевших этих заболеваний ( $p = 0,0143$ ) (Рисунок 2).

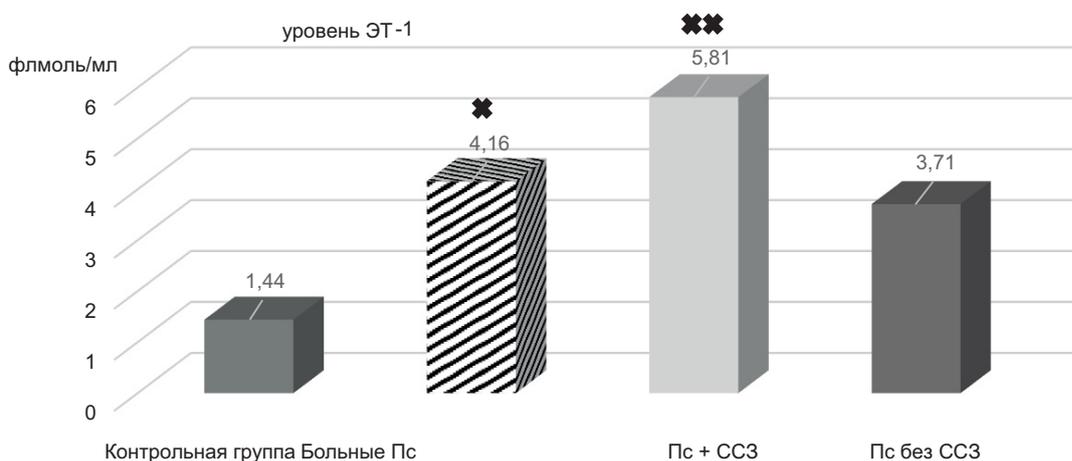


Рис. 1. Уровень ЭТ-1 в исследуемых группах  
Fig.1. ET-1 levels in the study groups

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе, \*\* -  $p < 0,05$  – различия между группами с ССЗ и без них

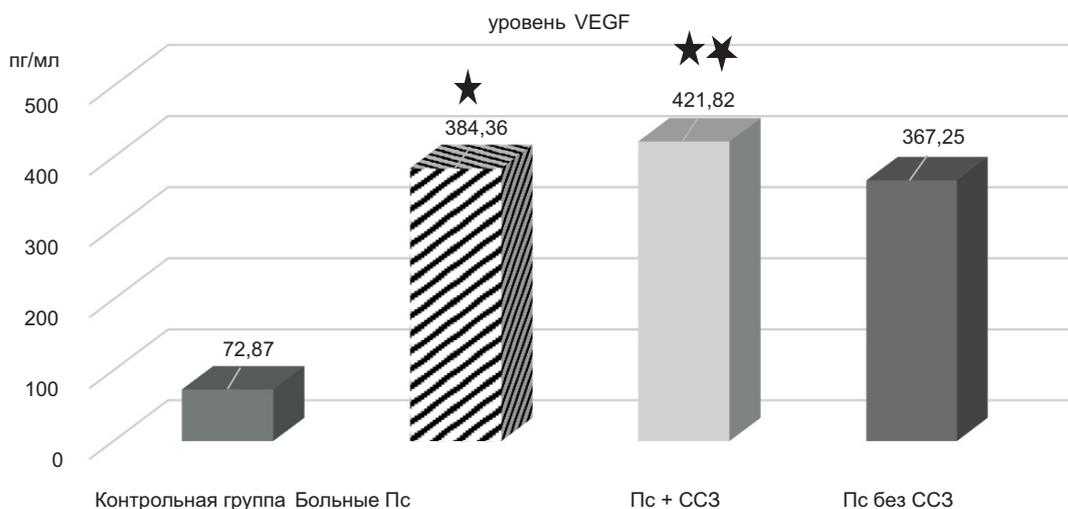


Рис. 2. Уровень VEGF в исследуемых группах  
Fig. 2. VEGF levels in the study groups

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе, \*\* –  $p < 0,05$  – различия между группами с ССЗ и без них.

Увеличение содержания основного ростового ангиогенного фактора в сыворотке крови больных на Пс, с одной стороны, свидетельствует об активной пролиферации сосудов (патологический ангиогенез), с другой – об эндотелиальной дисфункции, которая может быть определена как неадекватное (усиленное) образование в эндотелии разных биологически активных веществ.

Были проанализированы показатели сосудистой реактивности плечевой артерии. Исходный диаметр плечевой артерии в покое составил в среднем 0,42 см. Показатель процента прироста диаметра артерии на эндотелий-зависимый стимул был снижен и составил в среднем 9,14%. У 4 пациентов при проведении пробы определялась парадоксальная вазоконстрикторная реакция, которая свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия, что, вероятно, можно связать с длительным течением АГ и наличием сахарного диабета типа 2.

**Обсуждение.** Сосудистый эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выстилающих сосуды. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Эндотелий сосудов специфически реагирует на различные молекулярные сигналы, выполняет разнообразные функции: селективную, транспортную и барьерную, участвует в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе цитокинов, ангиогенезе, регулирует процессы свертывания и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммуновоспалительные процессы [10, 11]. Именно клетки эндотелия сосудов первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, циркулирующими иммунными комплексами, высоким гидростатическим давлением и т.д. В литературе немногочисленны сведения о функциональном состоянии эндотелия сосудов при Пс, особенно в случаях коморбидного течения, не сформулирована точка зрения относительно первичности нарушений функции эндотелия.

Иммуноопосредованная активация эндотелия представляет собой процесс – какие провоспалительные цитокины, интегрины и множественные анализы способствуют запуску и распространению воспаления [12]. Длительная иммунная стимуляция и чрезмерная или несбалансированная продукция медиаторов воспаления может нарушить этот отлаженный процесс. В ряде исследований выявлено, что такие циркулирующие биомаркеры воспаления, как СРБ, СОЭ и маркер активации тромбоцитов Р-селектин положительно коррелируют с тяжестью Пс [13]. Действительно, многочисленные очаги воспаления в коже, печени, суставах, аорте наблюдались у пациентов с Пс с помощью позитронно-эмиссионной томографии [14] F-фтордезоксиглюкозы и компьютерной томографии (ФДГ-ПЭТ/КТ) [15]. Эти результаты не только указывают на системное бремя Пс, но также предполагают, что псориатическое воспаление может иметь место в отдаленных органах. Многие пациенты с Пс имеют сердечно-сосудистые

факторы риска, включая диабет 2 типа, дислипидемию, АГ и ожирение. Высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска при Пс независимо связана с повышенным риском преждевременного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) [16]. Тяжелый Пс был связан со значительно повышенным риском сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,39; 95% ДИ от 1,11 до 1,74), инфаркта миокарда (ОР, 1,70; 95% ДИ, 1,32–2,18) и инсульта (ОР, 1,56 95% ДИ, 1,32–1,84). На основании этих коэффициентов риска и частоты событий в популяции, Пс связан с предполагаемым превышением 11 500 (95% ДИ, от 1169 до 24 407) крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий каждый год [17]. Эти результаты привели к рекомендации, чтобы все пациенты с Пс проходили детальное обследование, скрининг и контроль сердечно-сосудистых факторов риска.

Иммуноопосредованная активация эндотелия представляет собой процесс, в котором провоспалительные цитокины, интегрины и множественные анализы способствуют запуску и распространению воспаления [12]. Длительная иммунная стимуляция и чрезмерная или несбалансированная продукция медиаторов воспаления может нарушить регулирование этого тонко настроенного процесса. Установлено, что уровень значительного количества провоспалительных цитокинов повышен в пораженной Пс коже, и концентрации в сыворотке некоторых из них также коррелируют с тяжестью заболевания псориазом. Хорошо известно, что ИЛ-6 связан с патогенезом Пс [18]. В дополнение к известным локусам предрасположенности к Пс, кодирующим белки, участвующие в передаче сигналов от ФНО-α, ИЛ-23 и ИЛ-17, было установлено, что полиморфизмы ИЛ-6 были связаны с наследственной предрасположенностью к развитию Пс и ответ на ингибиторы ФНО-α. Повышение уровней ИЛ-6 в коже и сыворотке являются признаком Пс. Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови считаются маркером воспалительной активности при Пс, а также индикатором ответа на лечение; положительная корреляция между уровнями ИЛ-6 в сыворотке крови и клинической тяжестью Пс до лечения описаны. При псориазе ИЛ-6, синергически взаимодействуя с ИЛ-1 и ФНО-α, вызывает гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса [19]. Коротаяевой Т.В. и соавт (2011) выявлено повышение содержания ИЛ-6 при псориатическом артрите [20].

При Пс отмечена более высокая продукция кератиноцитами эндотелина-1. Помимо вазоконстрикторных свойств ЭТ-1 также оказывает митогенное действие за счет ускорения роста клеток различного гистологического типа [21]. Эндотелий сосудов кожи имеет высокую иммунореактивность по отношению к ЭТ-1-конвертирующему ферменту, и повышенная концентрация этого пептида может быть причиной усиленного превращения предшественника ЭТ-1 в активный ЭТ-1 [22]. Кожный эндотелий также уникален в своем сходстве с кератиноцитами, который образует оболочку перекрывающего эпителия. Известно, что кератиноциты экспрессируют множество ангиогенных факторов, в том числе фактор роста

сосудистого эндотелия (VEGF). При повреждении, гипоксии или воспалении кератиноциты начинают усиленно производить и выделять ростовые факторы. Особенностью функционирования иммунной системы в коже и эндотелии сосудов является так называемый хоминг-эффект (эффект возврата), т.е. включение иммунного ответа в коже и эндотелии сосудов одновременно, вне зависимости от очага антигенного воздействия [23].

ЭД, ранний признак ССЗ, включает в себя ряд патофизиологических состояний, начиная от начального локального механического повреждения до неадекватной, персистирующей глобальной эндотелиальной активации. ЭД характеризуется вазоконстрикцией, протромботическим и провоспалительным фенотипом и обычно сопровождается уменьшением продукции и/или биодоступности сосудорасширяющего оксида азота, а также дисбалансом относительного вклада эндотелиальных вазодилатирующих и вазоконстрикторных метаболитов, что приводит к нарушению механизмов релаксации сосудов. За последние 40 лет в большинстве исследований эндотелиальной функции при Пс сообщалось о нарушении функции макрососудистого эндотелия у больных Пс, оцениваемое по поток-опосредованной дилатации (ПОД) плечевой артерии [24, 25]. В нескольких исследованиях сообщается о развитии у пациентов с Пс эндотелиальной дисфункции макрососудов [26]. Более того, в ряде исследований сообщается, что макроваскулярная ЭД у больных Пс была напрямую связана с активностью псориазического заболевания, оцениваемая по индексу площади и тяжести псориаза (PASI), степенью воспаления (вЧСРБ) и сердечно-сосудистым риском таких пациентов. В нескольких исследованиях изучались доступные биомаркеры эндотелиальной функции у пациентов с Пс, и полученные результаты соответствовали результатам функциональных исследований сосудов.

В нескольких исследованиях было показано, что ингибиторы ФНО- $\alpha$  улучшают функцию эндотелия при Пс. В испанском исследовании сообщалось о снижении периферического микрососудистого сопротивления у больных Пс (индекс сопротивления сосудов ногтевого валика) после 52-недельного введения ингибитора ФНО-альфа (адалимумаб) [27]. Точно так же в 6-месячном проспективном исследовании выявлено улучшение ПОД плечевой артерии и параметров артериальной жесткости у пациентов с Пс [28]. В исследовании CARIMA (оценка маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов с Пс, получавших секукинумаб) сообщалось о более низком исходном уровне ПОД у больных Пс по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, назначение моноклональных антител против IL-17A (секукинумаб) в течение 12 недель увеличивало ПОД у больных Пс и его введение в течение 52 недель значительно повысило показатели ПОД, что указывает на его потенциальное благотворное влияние на риск ССЗ за счет улучшения состояния функции эндотелия у пациентов с бляшечным Пс [4]. Точно так же недавнее исследование показало, что у пациентов с Пс имелось незначительное нарушение

функции ПОД плечевой артерии по сравнению со здоровыми лицами, очень похожее на пациентов с ССЗ. Лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  значительно увеличивало констрикцию, опосредованную низким кровотоком (I-FMC); предполагается, что такой противовоспалительный эффект лечения улучшает сосудистую функцию у больных Пс в основном за счет изменения исходного уровня тонуса сосудов, но не реактивности сосудов на заданные стимулы [29]. Напротив, введение инфликсимаба снижало индекс реактивной гиперемии и тонуса периферических артерий (RHI) у не ответивших на лечение, но не влияло на пациентов, ответивших на терапию, что свидетельствует о том, что снижение RHI может служить предиктором неблагоприятного эффекта инфликсимаба при псориазических поражениях кожи [30].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные (как молекулярные, так и функциональные) свидетельствуют о значительном нарушении макроваскулярной ЭД у больных Пс, возможно, индуцированном модуляцией воспалительных реакций и повышенным уровнем окислительного стресса.

#### **Выводы.**

1. Выявлена высокая частота Пс в трудоспособном возрасте (85,6%), с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (69,6%), наличие более чем у половины больных (55,2%) кардиоваскулярных факторов риска.

2. Установлены существенные изменения уровня медиаторов системного иммунного воспаления у больных Пс, которые проявлялись увеличением в сыворотке крови ИЛ-6 и С-РБвч, уменьшением соотношения ИЛ-6/С-РБвч по сравнению с показателями здоровых лиц. Выявлена прямая зависимость содержания С-РБвч от степени тяжести процесса, ИЛ-6 и С-РБвч – от наличия ССЗ.

3. У больных Пс нарушение функции сосудистого эндотелия характеризуется повышением содержания в сыворотке крови ЭТ-1, ростового фактора ангиогенеза – VEGF, снижением поток-опосредованной дилатации плечевой артерии по сравнению с показателями лиц контрольной группы.

*Прозрачность исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

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

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Abera TM, Joshi AA, Lerman JB, et al. Self-reported depression in psoriasis is associated with subclinical vascular diseases. *Atherosclerosis*. 2016; 215: 219–225. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.043
2. Masson W, Rossi E, Galimberti ML, et al. Mortality in patients with psoriasis. A retrospective cohort study. *Med Clin*. 2017; 148: 483–488. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.12.011
3. Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 1159–1166. DOI: 10.1038/jid.2010.399

4. von Stebut E, Reich K, Thaçi D, et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol.* 2019; 139 (5): 1054–1062. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.042
5. Anyfanti P, Margouta A, Goulas K, et al. Endothelial Dysfunction in Psoriasis: An Updated Review *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 864185. DOI: 10.3389/fmed.2022.864185
6. Hillary T, Clijmans J, Vermeire S, et al. Venous thrombotic events in psoriasis patients: a systematic review with meta-analysis. *Ann Med.* 2021; 53 (1): 1074–1081. DOI: 10.1080/07853890.2021.1942974
7. Anyfanti P, Gavriilaki E, Douma S, et al. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis: the role of hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2020; 22: 56. DOI: 10.1007/s11906-020-01064-y
8. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced management thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 1478–93. DOI: 10.2174/1381612121799504731
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с. [Rebrova OYu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh; Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data; Using the STATISTICA application package]. Moskva: MediaSfera [Moscow: MediaSphere]. 2002; 312 p. (In Russ.).]
10. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, et al. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 117. DOI: 10.3389/fphar.2020.00117
11. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and Comorbid Diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76 (3): 377–390. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
12. Mizuguchi S, Gotoh K, Nakashima Y, et al. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Are Essential for the Development of Psoriatic Inflammation. *Front Immunol.* 2021; 12: 714897. DOI: 10.3389/fimmu.2021.714897
13. Montaudí H, Albert-Sabonnadière C, Acquacalda E, et al. Impact of Systemic Treatment of Psoriasis on Inflammatory Parameters and Markers of Comorbidities and Cardiovascular Risk: Results of a Prospective Longitudinal Observational Study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2014; 28 (9): 1186–1191. DOI: 10.1111/jdv.12255
14. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, et al. The Association Between Psoriasis and Dyslipidaemia: A Systematic Review. *Br J Dermatol.* 2013; 168 (3): 486–95. DOI: 10.1111/bjd.12101
15. Mehta NN. Systemic and Vascular Inflammation in Patients With Moderate to Severe Psoriasis as Measured by [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography (Fdg-Pet/Ct). *Arch Dermatol.* 2011; 147 (9): 1031. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.119
16. Mehta NN, Li R, Krishnamoorthy P, et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis.* 2012; 224: 218–221. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.068
17. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2 (2): e000062. DOI: 10.1161/JAHA.113.000062
18. Saggini A, Chimenti S, Chiricozzi A. IL-6 as a Druggable Target in Psoriasis: Focus on Pustular Variants. *Journal of Immunology Research.* 2014; 2014: 964069. DOI: 10.1155/2014/964069
19. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, et al. IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions *Clinical Sci (Lond).* 2012; 122: 143–159. DOI: 10.1042/CS20110340
20. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Новиков А.А. и др. Цитокиновый профиль при псориатическом артрите: поиск взаимосвязей с воспалением и реологическими свойствами крови // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 1. – С.27–32. [Korotaeva TV, Loginova EYu, Novikov AA, et al. Citokinovyy profil' pri psoriaticheskom artrite: poisk vzaimosvyazey s vospaleniem i reologicheskimi svoystvami krovi [Cytokine profile in psoriatic arthritis: searching for relationships with inflammation and blood rheological properties]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and practical rheumatology].* 2011; 1: 27–32. (In Russ.).]
21. Штода Ю.М., Слесаренко Н.А., Бакулев А.Л. и др. Об эндотелиальной дисфункции и ее терапевтической коррекции у больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 1. – С.62–66. [Shtoda YuM, Slesarenko NA, Bakulev AL, et al. Ob endotelial'noj disfunkcii i ee terapevticheskoy korektsii u bol'nyh psoriazom [On endothelial dysfunction and its therapeutic correction in patients with psoriasis]. *Vestnik dermatologii i venerologii [Bulletin of Dermatology and Venereology].* 2015; 1: 62–66. (In Russ.).]
22. Сарян Е.Н. Дисфункция эндотелия у больных псориазом и статины // Международный Медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С.89–93. [Sarian EN. Disfunkciya endoteliya u bol'nyh psoriazom i statiny [Endothelial dysfunction in patients with psoriasis and statins]. *Mezhdunarodnyj Medicinskij zhurnal [International Medical Journal].* 2012; 3: 89–93. (In Russ.).]
23. Катунина О.Р., Резайкина А.В. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах // Вестник дерматологии и венерологии – 2009. – № 2. – С.39–49. [Katunina OR, Rezajkina AV. Sovremennye predstavleniya ob uchastii kozhi v immunnyh processah [Modern ideas about the participation of skin in immune processes]. *Vestnik dermatologii i venerologii [Bulletin of Dermatology and Venereology].* 2009; 2: 39–49. (In Russ.).]
24. De Simone C, Di Giorgio A, Sisto T, et al. Endothelial dysfunction in psoriasis patients: Cross-sectional case-control study. *Eur J Dermatol.* 2011; 21: 510–514. DOI: 10.1684/ejd.2011.1324
25. Usta M, Yurdakul S, Aral H, et al. Vascular endothelial function assessed by a noninvasive ultrasound method and serum asymmetric dimethylarginine concentrations in mild-to-moderate plaque-type psoriatic patients. *Clin Biochem.* 2011; 44: 1080–1084. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.06.007
26. Jensen P, Zachariae C, Hansen P, et al. Normal Endothelial Function in Patients with Mild-to-Moderate Psoriasis: A Case-control Study. *Acta Derm Venerol.* 2011; 91: 516–520. DOI: 10.2340/00015555-1110
27. Molina-Leyva A, Garrido-Pareja F, Ruiz-Carrascosa JC, et al. La inhibición del TNF- $\alpha$  puede disminuir los biomarcadores de disfunción endotelial en pacientes con psoriasis de moderada-grave: Un estudio cuasiexperimental eco doppler a 52 semanas. *Med Clínica.* 2018; 150: 465–468. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.08.014
28. Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy Improves Endothelial Function and Arterial Stiffness in Patients Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study. *J Dermatol.* 2016; 43: 1267–1272. DOI: 10.1111/1346-8138.13398
29. Wegner J, Karbach S, Drosos I, et al. TNF- $\alpha$  blockade may lead to improvement of vascular function in psoriasis patients. *Exp Dermatol.* 2022; 31: 237–241. DOI: 10.1111/exd.14452
30. Nakao M, Nakamura K, Fukasawa T, et al. Assessment of endothelial function during the loading phase of infliximab in psoriasis: A potential predictor of its drug survival. *Int J Dermatol.* 2019; 58: 54–59. DOI: 10.1111/ijd.14200

## ВЛИЯНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА И ЛЕГОЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

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

**ПАВЛЕНКО ВАЛЕНТИНА ИВАНОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8794-9929; докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Россия, 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, дом 95. E-mail: agmapedfac@mail.ru

**БАКИНА АНАСТАСИЯ АЛЕКСЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-2653-8661; канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Россия, 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, дом 95. E-mail: anastasia\_darchi@mail.ru

**НАРЫШКИНА СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-0587-456X; докт. мед. наук, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Россия, 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, дом 95. E-mail: rybas\_katya@mail.ru

**Реферат. Введение.** В данной статье представлены промежуточные результаты проспективного клинического исследования, изучающего влияние новой коронавирусной инфекции на пульмо-кардиальные взаимоотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких в долгосрочной перспективе. **Цель исследования:** изучить влияние перенесенной коронавирусной инфекции на состояние структурно-функциональных параметров правого желудочка и легочной динамики у больных хронической обструктивной болезнью легких. **Материалы и методы.** В течение 2021-2023 гг. методом трансторакальной эхокардиографии обследовано 43 пациента с установленным диагнозом хронической обструктивной болезни легких стабильного течения, которые являлись реконвалесцентами новой коронавирусной инфекции. Контрольными точками обследования были: 8-12 день нахождения в инфекционном стационаре по поводу коронавирусной инфекции и амбулаторный визит через 12 месяцев после перенесенной инфекции. В группу сравнения вошли 30 больных стабильной хронической обструктивной болезнью легких, не имеющих в анамнезе коронавирусную инфекцию. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что процессы структурно-функциональной деформации правых отделов сердца, имеющиеся у больных хронической обструктивной болезнью легких, усугубляются в остром периоде коронавирусной инфекции. Так, по отношению к группе сравнения, были определены достоверно большие значения максимальной ширины правого предсердия ( $p < 0,05$ ), толщины передней стенки правого желудочка ( $p < 0,05$ ), базального диаметра правого желудочка. Выявлены эхокардиографические признаки диастолической дисфункции правого желудочка: в 36,3% случаев 1 типа, в 23,3% – 2 типа. Также диаметр легочной артерии и среднее систолическое давление в легочной артерии были выше, чем в группе сравнения. У 44% больных время ускорения потока на легочной артерии был менее 105 мс ( $\chi^2=4,59$ ;  $p < 0,05$ ). Через 12 месяцев наблюдения отмечено сохранение высоких линейных и объемных показателей правого предсердия и правого желудочка. У 62,7% пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции обнаружены признаки диастолической дисфункции только 1 типа. Отмечена тенденция к снижению среднего систолического давления в легочной артерии и времени ускорения потока на легочной артерии. **Выводы.** Таким образом, сочетание хронической обструктивной болезни легких и новой коронавирусной инфекции по данным эхокардиографии приводит к усугублению диастолической дисфункции правого желудочка и прогрессированию легочной гипертензии, признаки которых сохраняются продолжительное время (до 12 месяцев).

**Ключевые слова:** ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь легких, новая коронавирусная инфекция, эхокардиография, диастолическая дисфункция, правый желудочек.

**Для ссылки:** Кулик Е.Г., Павленко В.И., Бакина А.А., Нарышкина С.В. Влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции на структурно-функциональные параметры правых отделов сердца и легочную гемодинамику у больных хронической обструктивной болезнью легких // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.15–21. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).15-21.

## IMPACT OF THE PREVIOUS 2019 NOVEL CORONAVIRUS INFECTION ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE RIGHT HEART AND ON PULMONARY HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**KULIK EKATERINA G.**, ORCID ID: 0000-0002-6059-1813; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Intermediate- and Advanced-Level Therapy, Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, 95 Gorky Street, 675006 Blagoveshchensk, Amur Region, Russia. E-mail: rybas\_katya@mail.ru

**PAVLENKO VALENTINA I.**, ORCID ID: 0000-0001-8794-9929; Dr. sc. med., Professor at the Department of Intermediate- and Advanced-Level Therapy, Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, 95 Gorky Street, 675006 Blagoveshchensk, Amur Region, Russia. E-mail: agmapedfac@mail.ru

**BAKINA ANASTASIA A.**, ORCID ID: 0000-0003-2653-8661; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Intermediate- and Advanced-Level Therapy, Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, 95 Gorky Street, 675006 Blagoveshchensk, Amur Region, Russia. E-mail: anastasia\_darchi@mail.ru

**NARYSHKINA SVETLANA V.**, ORCID ID: 0000-0003-0587-456X; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Intermediate- and Advanced-Level Therapy, Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, 95 Gorky Street, 675006 Blagoveshchensk, Amur Region, Russia. E-mail: rybas\_katya@mail.ru

**Abstract. Introduction.** This paper presents the interim results of a prospective clinical study, in which we studied the long-term influence of 2019 novel coronavirus infection (2019-nCoV) on pulmonary-cardiac relationships in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Aim:** Studying the effect provided by the previous 2019-nCoV on the structural and functional parameters of the right ventricle of the heart and on pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Materials and Methods.** Over the years 2021-2023, we examined 43 patients with stable chronic obstructive pulmonary disease, having a history of 2019-nCoV by transthoracic echocardiography. The study consisted of two control points: on day 8-12 in the hospital and the follow-up visit to the clinic 12 months after 2019-nCoV. The study included a control group of 30 stable chronic obstructive pulmonary disease patients having no 2019-nCoV history. **Results and Discussion.** We found that the structural and functional strains of the right heart are aggravated in the acute period of 2019-nCoV in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thus, as compared to the control group, the maximum right atrium width ( $p < 0.05$ ), right ventricle anterior wall thickness ( $p < 0.05$ ), and basal right ventricle diameter values were significantly higher. Echocardiographic signs of right ventricle diastolic dysfunction Type 1 were found in 36,3% of cases and Type 2 in 23.3%. Pulmonary artery diameter and mean pulmonary artery pressure were higher than in those of the control group, as well. In 44% of patients, the value of pulmonary artery acceleration time was less than 105 ms ( $\chi^2 = 4.59$ ;  $p < 0.05$ ). Persistently high linear and volumetric right atrium and right ventricle indicators were registered in patients after 12 months of follow-up. Signs of the Type 1 diastolic dysfunction were found in 62.7% of patients. There was a tendency to decrease the mean pulmonary artery pressure and pulmonary artery acceleration time values. **Conclusions.** Thus, according to echocardiography, the combination of chronic obstructive pulmonary disease and 2019-nCoV leads to the aggravation of right ventricle diastolic dysfunction and the progression of pulmonary hypertension. These signs persisted for a long time (12 months).

**Keywords:** COPD, novel coronavirus infection, echocardiography, diastolic dysfunction, right ventricle

**For reference:** Kulik EG, Pavlenko VI, Bakina AA, Naryshkina SV. Impact of the previous 2019 novel coronavirus infection on the structural and functional parameters of the right heart and on pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 15-21.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(1).15-21.

**В**ведение. XXI век ознаменовался для человечества серьезным вызовом – пандемией инфекции, ассоциированной с РНК-содержащим  $\beta$ -коронавирусом (SARS-CoV-2) и получившей название «новая коронавирусная инфекция» (НКИ). Зародившись в Ухане (Китай) в декабре 2019 года, НКИ быстро распространилась среди жителей практически всего земного шара, вызвав тяжелейшие последствия для физического и психического здоровья населения, социальной и экономической сфер жизнедеятельности [1]. Заболевание характеризуется высоким уровнем смертности, развитием септических состояний, коагулопатий, острого респираторного дистресс-синдрома и отягощением течения хронических патологий, в связи с чем Всемирная организация здравоохранения присвоила НКИ статус чрезвычайной ситуации.

Известно, что одним из проявлений мультиморбидного эффекта НКИ является ее существенное влияние на сердечно-сосудистую систему, приводя к катастрофическим эффектам вплоть до летального исхода. Влияние НКИ на возникновение кардиоваскулярных событий посредством метаанализа рассмотрели Shoag S. и др. (2020). Так, объединив данные 12 исследований, включивших суммарно 1845 госпитализированных пациентов с НКИ, исследователи пришли к выводу, что тяжелое течение заболевания может приводить к неблагоприятным клиническим событиям (кардиогенный шок, аритмии и острое повреждение миокарда), зачастую ведущим к смерти [2]. Chen Q. и др. наблюдая за 54 пациентами в тяжелом состоянии, имеющими лабораторно под-

твержденную инфекцию, определили, что наиболее частыми проявлениями дестабилизации сердечно-сосудистой системы явились синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада, перикардальный выпот и сердечная недостаточность [3]. В одном из ранних сообщений, отражающих наблюдение за 138 пациентами, госпитализированными в Ухане за период 01 января – 03 февраля 2020 года с НКИ, отмечается, что тяжелое течение инфекции, требующее проведения интенсивной терапии, ассоциировано с острым повреждением миокарда. Так же исследователи отмечают, что из общего числа пациентов, переведенных в отделение реанимации и интенсивной терапии из-за осложнений, у 44,4% это случилось в связи с возникновением значимых аритмий [4]. Данные 22 наблюдений, обобщенные иранскими исследователями, показали, что SARS-CoV-2 способен поражать различные структуры сердца, однако наиболее уязвимым является миокард. Из 4157 пациентов у 10,1% возникали аритмии, повреждения миокарда обнаруживались у 17,9%, а общая частота сердечной недостаточности составила 22,3% [5]. Мультицентровое исследование, включившее 1216 пациентов из 69 стран, показало, что у 55% больных НКИ определяются значимые изменения на эхокардиограмме. Аномалии левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) были зарегистрированы у 39% и 33% пациентов соответственно, в том числе определялись инфаркт миокарда (3%), миокардит (3%) и кардиомиопатии (2%) [6]. Пилотное исследование Drakos S. и др. (2021), основанное на оценке состояния микрососудистого русла миокарда лиц, перенесших

НКИ, с использованием магнитно-резонансной томографии, показало достоверно значимое снижение резерва миокардиального кровотока у таких пациентов [7]. Существенные отклонения показателей от нормы при проведении эхокардиографии показал метаанализ Rahmati M и др., в котором показана существенная связь между пост-ковидным синдромом и снижением фракции выброса левого желудочка, конечно-диастолическим и ударным объемами левого желудочка, фракцией выброса ПЖ и другими параметрами. При этом отмечается, что признаки сердечной недостаточности после заражения SARS-CoV-2 сохранялись у выздоровевших пациентов с НКИ даже спустя 1 год [8]. Интерес представляет совместная работа исследователей Италии и США, которые, проводя спекл-трекинг эхокардиографию у 40 пациентов в возрасте до 40 лет, перенесших НКИ в легкой форме, обнаружили, что инфекция SARS-CoV-2 может вызывать деформацию левого желудочка у 30% молодых пациентов, несмотря на бессимптомное или малосимптомное течение заболевания [9]. В рамках всестороннего изучения вопроса отдаленного воздействия коронавирусов на сердечно-сосудистую систему интерес представляет 12-летнее исследование Qi Wu и др. (2017), которые, наблюдая за пациентами, выздоровевшими от инфекции SARS-CoV, обнаружили у них значимые нарушения липидного и гликемического обмена. У этих лиц сывороточные концентрации свободных жирных кислот, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина и фосфатидилглицерина были значительно повышены по сравнению с теми, кто не имел SARS-CoV в анамнезе. Учитывая, сходность структур SARS-CoV и SARS-CoV-2, не исключено воздействие последнего на кардиоваскулярную систему с формированием хронической патологии [10].

По данным российских ученых у пациентов, перенесших ковид-ассоциированную пневмонию через 3 месяца после выздоровления эхокардиографически определяется продольная деформация ПЖ, однако в обследуемой когорте 52% респондентов имели сопутствующую сердечно-сосудистую патологию [11]. В литературе встречаются единичные исследования, характеризующие состояние правых и левых отделов сердца после перенесенной НКИ у пациентов, не имеющих в анамнезе тяжелую коморбидную патологию. Так, в течение 12 месяцев исследователи Канорский С. Г., Панченко Д. И. и др. изучали эхокардиографические изменения после выписки из стационара, и установили, что через 12 месяцев после перенесенной НКИ повышается относительный риск выявления гидроперикарда и диастолической дисфункции ПЖ [12].

Известно, что НКИ во многом усугубляет течение и прогноз множества хронических заболеваний, которые зачастую являются самостоятельным фактором неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [13]. Установленными предикторами тяжелого течения инфекции являются артериальная гипертензия, патология почек, сахарный диабет 2 типа, ожирение, сердечная недостаточность [14]. Так, литературные источники неоднократно указывают, что наличие хронической обструктивной болезни

легких (ХОБЛ) в анамнезе у пациента отягощает течение вирусной инфекции, которая в свою очередь обеспечивает прогрессирование ХОБЛ и ухудшает течение заболевания [15]. Анализ литературных данных показывает, что распространенность ХОБЛ у пациентов с НКИ достаточно низка, а риск тяжелого течения заболевания и смертности в случае их сочетания крайне высоки [16].

Несмотря на важность изучения влияния перенесенной инфекции на течение ХОБЛ, встречаются лишь единичные публикации о течении заболевания в постковидном периоде [17]. Для пациентов, длительно страдающих ХОБЛ, характерны структурные изменения как правых, так и левых отделов сердца, связанные с развитием альвеолярной гипоксии, дисфункцией сосудистого эндотелия легочной артерии, активного системного воспаления [18]. В исследовании ученых Ramchandani G.D. и др. показано, что у пациентов со стабильной компенсированной ХОБЛ, в сравнении со здоровыми лицами, систолическая и диастолическая функция ПЖ значительная изменена и тесно коррелирует с давлением в легочной артерии [19]. Основными предикторами сердечной деформации, по мнению египетских исследователей Mohammed RA, Mohamed LA (2018), являются возраст, наличие сахарного диабета, дислипидемии, а гипоксемия и гиперкапния в значительной степени определяют развитие дисфункции ПЖ [20].

Механизмы ремоделирования сердца при ХОБЛ, начиная с ранних стадий, даже без наличия легочной гипертензии достаточно изучены [21], однако влияние SARS-CoV-2 на пульмо-кардиальные взаимоотношения при наличии бронхиальной обструкции в долгосрочной перспективе остается неизученным. Особое внимание следует уделить состоянию ПЖ, поскольку анатомия ПЖ уникальна и сложна, что затрудняет ее оценку во время рутинных обследований.

**Цель исследования:** изучить влияние перенесенной коронавирусной инфекции на состояние структурно-функциональных параметров ПЖ и легочной динамики у больных ХОБЛ.

**Материалы и методы.** В статье представлены промежуточные результаты проспективного, контролируемого исследования. В течение 2021-2023 гг. на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапах обследовано 43 пациента с установленным диагнозом ХОБЛ стабильного течения, реконвалесценты НКИ в возрасте от 52 до 76 лет, среди которых было 89,3% мужчин и 10,6% женщин. Диагноз ХОБЛ соответствовал основным клиническим и спирометрическим критериям (Федеральные клинические рекомендации по ХОБЛ, 2021). В группе преобладали большие группы В (средняя тяжесть бронхиальной обструкции, много респираторных симптомов) – 74,4%. Длительность ХОБЛ составила 16,4±4,8 лет. Степень тяжести перенесенной НКИ у 62,8% пациентов была оценена как средняя, у 37,2% – как тяжелая. Критериями невключения в исследования было: наличие хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка, артериальной гипертензии 2 и более степени тяжести, врожденных или приоб-

ретенных пороков сердца, некоронарогенных заболеваний сердца, хронического легочного сердца, другой патологии органов дыхания, онкопатологии. Контрольными точками обследования были: 8-12 день нахождения в инфекционном стационаре по поводу НКИ (Контроль 1) и амбулаторный визит через 12 месяцев после перенесенной вирусной инфекции (Контроль 2). Во 2-й контрольной точке исследования два пациента согласие на обследование не дали. В группу сравнения вошли 30 больных стабильной ХОБЛ, не имеющих в анамнезе НКИ. Группа сопоставима по гендерному, возрастному признакам, анамнезу курения, длительности и течению ХОБЛ.

Всеми пациентами дано добровольное информированное согласие на участие. Протокол обследования одобрен локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Комплексная оценка основных структурных и функциональных параметров правых отделов сердца и легочной гемодинамики проведена методом трансторакальной эхокардиографии с помощью ультразвуковой системой Vivid E90 (GE Healthcare, Russia). Визуализация ПЖ выполнена из парастернального, апикального и субкостального доступов. Основным показателем систолической функции ПЖ - TAPSE (систолическая экскурсия в проекции трикуспидального клапана) оценен из апикальной четырехкамерной позиции в М-режиме.

Для выявления ремоделирования правых отделов сердца проведена количественная оценка основных параметров с учетом клинических рекомендаций Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации [22]. Во внимание приняты следующие размеры: максимальная длина и ширина правого предсердия (ПП, мм.), индекс объема ПП (ИОПП, мл/м<sup>2</sup>), базальный диаметр ПЖ (RDV, мм.), толщина передней стенки ПЖ (ТППЖ, мм.), TAPSE (мм). Оценка диастолической функции ПЖ проведена с учетом параметров транстрикуспидального кровотока: максимальная скорость трикуспидальной регургитации (V<sub>max</sub> тк, м/сек), пиковая скорость раннего диастолического наполнения (Et), скорость раннего диастолического движения ТК (e't) и их отношение (Et/e't), максимальная скорость во время систолы предсердий (At) и отношение Et /At. Основным положительным критерием систолической дисфункции считали при снижении TAPSE менее 17 мм, наличие диастолической дисфункции определялось при отклонении Et/At от диапазона 0,8-2,1, значении Et/e't менее 6, дилатации ПП. Диагностика легочной гипертензии проведена с учетом следующих параметров легочной гемодинамики: диаметр легочной артерии (ЛА), в мм, среднее систолическое давление в ЛА (СрДЛА, мм.рт.ст), время ускорения потока на ЛА (РААТ, мс.). Алгоритм диагностики легочной гипертензии проведен с учетом регламента руководства по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) 2015 года [23].

Подготовка и обработка количественных данных осуществлена с помощью прикладной программы Statistica 10.0 (StatSoft). Анализ соответствия признака нормальному распределению проведен с учетом критерия Шапиро-Уилка. Описательные статистики представлены в виде среднего арифметического и 95% доверительного интервала (M[95%ДИ]). Сравнение групп по количественному признаку проведено методами параметрической или непараметрической статистики для зависимых и независимых переменных с учетом нормальности распределения признака (t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона). Сравнение групп по качественному признаку проводилось методом построения таблиц сопряжения с расчетом критерия Пирсона ( $\chi^2$ ). Достоверными различия принимались при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ полученных данных показал, что процессы структурно-функциональной деформации правых отделов сердца, имеющиеся у больных ХОБЛ, усугубляются в остром периоде НКИ. Эхокардиографические показатели правых отделов сердца в исследуемой когорте представлены в *таблице 1*.

Так, по отношению к группе сравнения, в острый период НКИ у больных ХОБЛ достоверно были больше значения как линейных, так и объёмных размеров правых отделов сердца: максимальная ширина ПП ( $p < 0,05$ ), толщина передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) ( $p < 0,05$ ), базальный диаметр ПЖ ( $p < 0,01$ ). Это может свидетельствовать об увеличении постнагрузки на ПЖ за счет увеличения легочного сосудистого сопротивления. Показатель TAPSE достоверно не отличался от группы сравнения достигнув среднего значения 18,4[17,5;21,4] мм ( $p > 0,05$ ), что отражает сохранение систолической функции ПЖ. Изучая параметры транстрикуспидального кровотока, следует указать, что у 65% больных ХОБЛ в 1-й контрольной точке наблюдения отмечены эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ПЖ. Детальный анализ типов диастолической дисфункции показал, что в группе сравнения (у 53,3%) преимущественно выявлен 1 тип (тип замедленной релаксации), в то время как у больных ХОБЛ, госпитализированных по поводу НКИ (Контроль 1), наряду с 1 типом (36,2%) у 10 больных (23,3%) выявлен псевдонормальный тип (тип 2) диастолической дисфункции, что указывает на сложную перестройку транстрикуспидального потока.

При оценке показателей, характеризующих гемодинамику в малом круге кровообращения (*таблица 2*) оказалось, что у пациентов ХОБЛ в точке Контроль 1 диаметр ЛА и СрДЛА были выше, чем в группе сравнения.

Необходимо указать, что уровень СрДЛА был выше на 35,4% ( $p < 0,01$ ). Важно обратить внимание на один из важных показателей легочной гемодинамики РААТ, снижение которого может указывать на наличие легочной гипертензии. В точке наблюдения Контроль 1 у 44% больных параметр РААТ был менее 105 мс ( $\chi^2 = 4,59$ ;  $p < 0,05$ ).

**Структурно-функциональные показатели правых отделов сердца у больных ХОБЛ, в зависимости от наличия ковидного анамнеза**

Table 1

**Structural and functional indicators of the right departments of heart at patients with COPD, depending on the presence of a covid anamnesis**

Параметры	Группа сравнения (n=30)	Больные ХОБЛ+НКИ (n=43)		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
		Контроль 1 (n=43)	Контроль 2 (n=41)		
Длина ПП, мм	31,4 [29,8;32,3]	37,83[35,4;40,0]	40,3[38,5;43,3]	>0,05	>0,05
Ширина ПП, мм	30,8[28,3;29,6]	36,12[35,3;38,1]*	37,9[35,4;39,3]	<0,05	>0,05
ИОПП, мл/м <sup>2</sup>	27,3[25,4;29,0]	29,46[27,6;32,3]	30,23[28,3;33,4]	>0,05	<0,05
RDV, мм	30,2[26,2;31,0]	41,1[38,1;44,6]**	37,7[23,5;52,0]	<0,05	<0,05
ТПСПЖ, мм	3,7[3,2;4,1]	4,8[4,34;5,21]*	5,5[3,6;7,4]	<0,05	<0,01
TAPSE, мм	20,0[18,2;23,1]	18,4 [17,5;21,4]	18,96 [17,9;2,6]	>0,05	>0,05
Vmax тк, м/сек	1,8[1,1;2,1]	2,0[1,9;2,7]	2,2[1,9;2,6]	>0,05	<0,05
Ei/At	1,1[1,1;1,3]	1,2[0,9;1,2]	1,2[1,05;1,3]	>0,05	>0,05
Ei/e't, см/с	4,1[3,8;4,2]	5,9[4,1;6,4]*	4,23[3,5;4,9]	>0,05	>0,05

Примечание: p<sub>1</sub> - уровень статистической значимости между контрольными точками исследования Контроль 1 и Контроль 2, p<sub>2</sub> - достоверность статистических различий в группе больных ХОБЛ+НКИ между Контроль 1 и Контроль 2; \* - достоверность статистических различий между группой сравнения и больными ХОБЛ+НКИ Контроль 1 (\* p<0,05, \*\* p<0,01).

Note: p<sub>1</sub> - level of statistical significance between study reference point Control 1 and Control 2, p<sub>2</sub> - reliability of statistical differences in the group of COPD+2019-nCoV patients between Control 1 and Control 2; \* - reliability of statistical differences between the reference group and COPD+2019-nCoV patients Control 1 (\* p<0,05, \*\* p<0,01).

Таблица 2

**Параметры легочной гемодинамики у больных ХОБЛ, перенесших НКИ**

Table 2

**Parameters of pulmonary hemodynamics in COPD patients, after undergoing 2019-nCoV**

Параметры	Группа сравнения (n=30)	Больные ХОБЛ+НКИ (n=43)		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
		Контроль 1 (n=43)	Контроль 2 (n=41)		
Диаметр ЛА, мм	27,9[25,9;28,4]	29,6[24,8;31,3]*	28,6[23,2;30,6]	>0,05	>0,05
СрдЛА, мм.рт.ст	17,3[15,8;18,3]	26,8[12,6;20,7]**	24,3[19,4;39,3]	<0,05	>0,05
РААТ, мс	114[97;137]	108[96;115]	106[93;116]	>0,05	>0,05

Примечание: p<sub>1</sub> - уровень статистической значимости между контрольными точками исследования Контроль 1 и Контроль 2, p<sub>2</sub> - достоверность статистических различий в группе больных ХОБЛ+НКИ между Контроль 1 и Контроль 2; \* - достоверность статистических различий между группой сравнения и больными ХОБЛ+НКИ Контроль 1 (\* p<0,05, \*\* p<0,01).

Note: p<sub>1</sub> - level of statistical significance between study reference point Control 1 and Control 2, p<sub>2</sub> - reliability of statistical differences in the group of COPD+2019-nCoV patients between Control 1 and Control 2; \* - reliability of statistical differences between the reference group and COPD+2019-nCoV patients Control 1 (\* p<0,05, \*\* p<0,01).

В целом, полученные результаты согласуются с некоторыми данными отечественных ученых – Потешкиной Н.Г., Крыловой Н.С. и др., которые изучали эхокардиографические показатели у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 ассоциированной пневмонии. Исследование показывает, что в остром периоде инфекции наблюдается увеличение размеров ПЖ, СрдЛА, которые коррелируют со степенью тяжести НКИ и объемом поражения легочной ткани. Авторами не обнаружено нарушения систолической функции ПЖ с учетом показателя TAPSE (p>0,05) как и в нашем исследовании. Вместе с тем, в данном исследовании не выявлено и пациентов с диастолической дисфункцией ПЖ, что возможно связано с критерием невключения – наличие хронической легочной патологии, в том числе ХОБЛ [24].

В наблюдательном многонациональном исследовании 689 больных с НКИ напротив указывается на высокую вероятность развития систолической дисфункции ПЖ (22,5%), однако в когорту обследованных вошли больные, поступившие в палату интенсивной терапии и имеющие в анамнезе артериальную гипертензию (58%), сахарный диабет [25].

Через 12 месяцев наблюдения у пациентов отмечено сохранение высоких линейных и объёмных показателей ПП и ПЖ, что следует расценить как дилатацию правых отделов сердца. Признаки диастолической дисфункции 1 типа обнаружены у 62,7% больных, пациенты со 2 и 3 типом диастолической дисфункции не выявлены. В долгосрочном наблюдении претерпевали изменения и показатели легочной гемодинамики. При повторном визите отмечена тенденция к снижению СрдЛА до 24,3[19,4;39,3] мм.рт.ст, однако уровень оставался достоверно выше, чем в группе сравнения (p<0,05). Также отмечена тенденция к уменьшению показателя РААТ, характеризующего прогрессирование легочной гипертензии несердечного генеза.

Полученные результатам носят сходный характер с данными российских ученых, согласно которым

через 12 месяцев у пациентов, перенесших НКИ, неранжированных в зависимости от сопутствующей патологии, достоверно увеличиваются ТПСПЖ ( $p < 0,001$ ), базальный размер выводящего тракта ПЖ ( $p < 0,05$ ), диаметр ЛА ( $p = 0,01$ ) [11].

**Выводы.** Таким образом, сочетание ХОБЛ и НКИ по данным эхокардиографии приводит к усугублению диастолической дисфункции ПЖ и прогрессированию легочной гипертензии, признаки которых сохраняются продолжительное время (12 месяцев). Ремоделирование правых отделов сердца и сосудов малого круга гемодинамики возможно частично связано с развитием эндотелиопатии, характерной для НКИ, усилением активности системного воспалительного ответа, имеющегося у пациентов с ХОБЛ. Изучение механизмов отягощения требуют продолжения исследования и в перспективе могут представлять собой важные фармакомишени.

**Прозрачность исследования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-25-00592, <https://rscf.ru/project/22-25-00592/>. 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

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183
- Shoar S, Hosseini F, Naderan M, Mehta JL. Meta-analysis of cardiovascular events and related biomarkers comparing survivors versus non-survivors in patients with COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020; 135: 50–61. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.044
- Chen Q, Xu L, Dai Y, et al. Cardiovascular manifestations in severe and critical patients with COVID-19. *Clin Cardiol*. 2020; 43 (7): 796–802. DOI: 10.1002/clc.23384
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Sahranavard M, Akhavan Rezayat A, Zamiri Bidary M, Omranzadeh A, Rohani F, Hamidi Farahani R, Hazrati E, Mousavi SH, Afshar Ardalan M, Soleiman-Meigooni S, Hosseini-Shokouh SJ, Hejripour Z, Nassireslami E, Laripour R, Salarian A, Nourmohammadi A, Mosaed R. Cardiac complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Iran Med*. 2021; 24 (2): 152–163. DOI: 10.34172/aim.2021.24
- Dweck MR, Bularga A, Hahn RT. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020; 21 (9): 949–958. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa178
- Drakos S, Chatzantonis G, Bietenbeck M, et al. A cardiovascular magnetic resonance imaging-based pilot study to assess coronary microvascular disease in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 15667. DOI: 10.1038/s41598-021-95277-z
- Rahmati M, Koyanagi A, Banitalebi E, Yon DK, Lee SW, Il Shin J, Smith L. The effect of SARS-CoV-2 infection on cardiac function in post-COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2023; 95 (1): e28325. DOI: 10.1002/jmv.28325
- Gherbesi E, Bergamaschi L, Cusmano I, et al. The usefulness of speckle tracking echocardiography in identifying subclinical myocardial dysfunction in young adults recovered from mild COVID-19. *Echocardiography*. 2022; 39 (9): 1190–1197. DOI: 10.1111/echo.15431.
- Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z
- Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е. [и др.]. Эхокардиографические показатели перенесших COVID-19 пневмонию через три месяца после выписки из стационара // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, вып. 8. – С. 65–75. [Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, Shirokov NE, et al. Ehokardiograficheskie pokazateli perenesshih COVID-19 pnevmoniju cherez tri mesjaca posle vypiski iz stacionara [Echocardiographic characteristics of COVID-19 pneumonia survivors three months after hospital discharge]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2021; 26 (8): 65–75. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4620
- Канорский С.Г., Панченко Д.И., Быстров А.О. [и др.]. Эхокардиографические изменения у лиц, перенесших COVID-19, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 11, вып. 37. – С. 17–24. [Kanorsky SG, Panchenko DI, Bystrov AO, et al. Jehokardiograficheskie izmeneniya u lic, perenesshih COVID-19, cherez 6 i 12 mesjacev posle vypiski iz stacionara [Echocardiographic changes in patients who experienced COVID-19 after 6 and 12 months of hospital discharge]. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zaboлевaniy [International Journal of Heart and Vascular Diseases]*. 2023; 11 (37): 17–24. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-37-17-24
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- Сычева А.С., Кебина А.Л., Верткин А.Л. Клинические и прогностические критерии осложненного течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23, № 9. – С. 147–153. [Sycheva AS, Kebina AL, Vertkin AL. Klinicheskie i prognosticheskie kriterii oslozhnennogo techenija novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Clinical and prognostic criteria for the complicated course of new coronavirus infection (COVID-19)]. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's [Medical & pharmaceutical journal Pulse]*. 2021; 23 (9): 147–153. DOI: 10.26787/nyd ha-2686-6838-2021-23-9-147-153
- Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92 (10): 1915–1921. DOI: 10.1002/jmv.25889
- Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0233147. DOI: 10.1371/journal.pone.0233147

17. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у больных ХОБЛ в зависимости от наличия обострения или новой коронавирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – №85 – С.26–31. [Kulik EG, Pavlenko VI, Nary'shkina SV. Sravnitel'nyj analiz kliniko-laboratornyh pokazatelej u bol'nyh HOBL v zavisimosti ot nalichiya obostreniya ili novoj koronavirusnoj infekcii [Comparative analysis of clinical and laboratory features in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the presence of an exacerbation or a novel coronavirus infection]. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]. 2022; 85: 26–31. (In Russ.)]. DOI: 10.36604/1998–5029–2022–85–26–31
18. Павленко В.И. Некоторые особенности структурно-функционального состояния правых отделов сердца и легочной гемодинамики при совместном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 42. – С.22–27. [Pavlenko VI. Nekotorye osobennosti strukturno-funkcional'nogo sostojaniya pravyyh otdelov serdca i legochnoj gemodinamiki pri sovmestnom techenii hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih i ishemicheskoj bolezni serdca [Some features of structural and functional state of right heart and pulmonary hemodynamics at the joint course of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease]. B'ulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]. 2011; 42: 22–27. (In Russ.)].
19. Ramchandani GD, Meena RK, Gupta BS, et al. Early Detection of Right Ventricular Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Echocardiography. J Assoc Physicians India. 2018; 66 (12): 11–12.
20. Mohammed RA, Mohamed LA, Abdelsalam EM, et al. Assessment of Cardiac Dysfunction in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Cross-Sectional Study. Cureus. 2023; 15 (5): e39629. DOI: 10.7759/cureus.39629
21. Сумин А.Н., Архипов О.Г. Диастолическая функция правого желудочка у больных с заболеваниями легких в отсутствие и при наличии легочной гипертензии // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89. – № 3. – С.54–60 [Sumin AN, Arhipov OG. Diastolicheskaja funkcija pravogo zheludochka u bol'nyh s zabolevanijami legkih v otsustvii i pri nalichii legochnoj gipertenzii [Right ventricular diastolic function in patients with lung diseases in the absence or presence of pulmonary hypertension]. Terapevticheskij arhiv [Terapevticheskii arhiv]. 2017; 89 (3): 54–60. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201789354–60
22. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
23. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
24. Потешкина Н.Г., Крылова Н.С., Карасёв А.А., и др. Состояние правых отделов сердца у пациентов с COVID–19–ассоциированной пневмонией // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 11. – С.66–72. [Poteshkina NG, Krylova NS, Karasev AA, Nikitina TA. Sostojanie pravyyh otdelov serdca u pacientov s COVID–19–associirovannoj pnevmoniej [Right heart condition in patients with COVID–19 pneu]. [Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2021; 26 (11): 66–72. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560–4071–2021–4733
25. Huang S, Vignon P, Mekontso–Dessap A, et al.; ECHO–COVID research group. Echocardiography findings in COVID–19 patients admitted to intensive care units: a multi–national observational study (the ECHO–COVID study). Intensive Care Med. 2022; 48 (6): 667–678. DOI: 10.1007/s00134–022–06685–2

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАМИ С РЕФРАКТЕРНЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

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

**СТЕНИНА МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0009-0007-0488-9598; докт. мед. наук, профессор кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова. E-mail: stenina\_ma@mail.ru

**КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5899-6352; SCOPUS Author ID: 56916027300, докт. мед. наук, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, тел.: +79033588289. E-mail: luizak58@mail.ru

**СОКОЛОВА ЕВГЕНИЯ ВАСИЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0009-0009-5427-756X; канд. мед. наук, доцент кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова. E-mail: ev.v.sokolova@yandex.ru

**СИДОРОВ ИВАН АЛЕКСАНДРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-3658-6579, докт. мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15. E-mail: ivansv68@yandex.ru

**БОРИСОВА ЛЮДМИЛА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1245-3811; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15. E-mail: lyudmilabor@mail.ru

**ВОЗЯКОВА ТАТЬЯНА РОМАНОВНА**, ORCID ID: 0009-0005-7588-1564; канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, +7 (903) 322-70-28. E-mail: trv5@mail.ru

**Реферат. Введение.** Изучение вопросов, касающихся гломерулонефритов с нефротическим синдромом, относится к важной проблеме современной медицины ввиду их распространенности среди населения всего мира и преимущественно в молодой возрастной группе, со значительностью доли больных с рефрактерным нефротическим синдромом (частые рецидивы, персистирующее течение). К настоящему времени отсутствуют способы прогнозирования развития гломерулонефритов с рефрактерным нефротическим синдромом. В связи с иммунологической природой гломерулонефритов представляется целесообразным поиск предикторов рефрактерного нефротического синдрома среди показателей, характеризующих иммунный статус человека. **Целью исследования** явилось изучение характерных черт иммунного статуса и их прогностического значения при гломерулонефритах с рефрактерным нефротическим синдромом. **Материал и методы.** Обследовано 136 больных гломерулонефритами с активным нефротическим синдромом, госпитализированных в нефрологическое отделение в 2015-2021 гг. Помимо общепринятых исследований больным проводили на 1-2-й дни стационарного лечения определение показателей гуморального и Т-клеточного иммунитета. Конечной точкой исследования явился 2022 год, когда была у больных проведена оценка характера клинического течения заболевания, и пациенты с нефротическим синдромом, проявившим рефрактерность к стероидной терапии, были объединены в одну группу, а пациенты с не рефрактерным нефротическим синдромом – в другую. В пределах выделенных групп больных было осуществлено сравнительное изучение демографических параметров, показателей стандартных исследований, адаптивного иммунного ответа. Показатели, связанные с рефрактерным течением нефротического синдрома, были подвергнуты ROC-анализу. **Результаты и их обсуждение.** У больных с рефрактерным течением заболевания установлено увеличение числа клеток с фенотипом Т-хелперов; активированных Т-клеток, несущих на своей поверхности маркеры активации – HLA-DR и CD38. Обнаружено уменьшение среди Т-хелперных клеток относительного содержания регуляторных (Treg) Т-клеток. В-система характеризовалась увеличением числа В-лимфоцитов, повышением уровней циркулирующих иммунных комплексов и IgM на фоне снижения уровня IgG. Выявленные изменения показателей гуморального и Т-клеточного иммунитета могут быть ключевыми в развитии рефрактерного нефротического синдрома. Наиболее важным в патогенезе рефрактерного нефротического синдрома представляется уменьшение числа Treg-клеток, коррелировавшего наиболее тесно с частотой рецидивов нефротического синдрома. **Выводы.** Рефрактерный нефротический синдром ассоциирован с выраженной активацией гуморального иммунитета и значительным дисбалансом между различными иммунорегуляторными и активированными субпопуляциями Т-лимфоцитов. Показатель содержания Treg-клеток в крови может служить прогностическим показателем: значения содержания Treg-клеток менее 1,9% свидетельствуют о высокой вероятности развития рефрактерного нефротического синдрома.

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, рефрактерный нефротический синдром, иммунный статус.

**Для ссылки:** Кудряшов С.И., Стенина М.А., Карзакова Л.М. [и др.]. Особенности иммунного статуса у больных гломерулонефритами с рефрактерным нефротическим синдромом // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.22–28. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).22-28.

# IMMUNE STATUS CHARACTERISTICS OF GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS WITH REFRACTORY NEPHROTIC SYNDROME

**KUDRYASHOV SERGEY I.**, ORCID ID: 0000-0003-2277-9425; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Chuvash State University, 15 Moskovskii Ave., 428015 Cheboksary, Russia. Tel.: +7 (917) 652-34-99. E-mail: medicpro21@mail.ru

**STENINA MARINA A.** ORCID ID: 0009-0007-0488-9598; Dr. sc. med., Professor at the Department of Immunology of Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: stenina\_ma@mail.ru

**KARZAKOVA LOUISE M.**, ORCID ID: 0000-0002-5899-6352; SCOPUS Author ID: 56916027300, Dr. sc. med., Head of the Department of Internal Medicine, Chuvash State University, 15 Moskovskii Ave., 428015 Cheboksary, Russia. E-mail: luizak58@mail.ru

**SOKOLOVA EVGENIYA V.**, ORCID ID: 0009-0009-5427-756X; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Immunology of Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: ev.v.sokolova@yandex.ru

**SIDOROV IVAN A.**, ORCID ID: 0000-0003-3658-6579, Dr. sc. med., Professor at the Department of Internal Medicine, Chuvash State University, 15 Moskovskii Ave., 428015 Cheboksary, Russia. E-mail: ivansv68@yandex.ru

**BORISOVA LYUDMILA V.**, ORCID ID: 0000-0002-1245-3811; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Chuvash State University, 15 Moskovskii Ave., 428015 Cheboksary, Russia. Tel.: +7 (917) 652-34-99. E-mail: lyudmilabor@mail.ru

**VOZYAKOVA TATYANA R.**, ORCID ID: 0009-0005-7588-1564; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Chuvash State University, 15 Moskovskii Ave., 428015 Cheboksary, Russia. Tel.: +7 (903) 322-70-28. E-mail: trv5@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Research in the issues related to glomerulonephritis with nephrotic syndrome is an important problem of modern medicine due to their prevalence among the global population and mainly in the younger age group, with a significant proportion of patients with refractory nephrotic syndrome (frequent relapses, persistent course). Currently, there are no ways to predict the development of glomerulonephritis with refractory nephrotic syndrome. Due to the immunological nature of glomerulonephritis, it seems advisable to search for predictors of refractory nephrotic syndrome among the indicators characterizing the patient's immune status. **Aim** of the study was to study the characteristic features of the immune status and their prognostic value in glomerulonephritis with refractory nephrotic syndrome. **Materials and Methods.** We examined 136 glomerulonephritis patients with active nephrotic syndrome, hospitalized in the nephrology department in 2015-2021. Along with conventional examinations, humoral and T-cell immunity indicators were tested in the patients. The end point of the study was in 2022 where the clinical course of the disease was assessed in patients, and patients with nephrotic syndrome who showed refractory to steroid therapy were placed into one group, while those with non-refractory nephrotic syndrome were placed into another one. Within the selected groups of patients, we performed the comparative study of demographic, clinical and laboratory parameters, the indicators of humoral and T-cell immunity, and the ROC analysis of indicators correlating with the nephrotic syndrome recurrence frequency. **Results and Discussion.** In the group of patients with a refractory course of the disease, an increase was detected in the number of T helper phenotype cells and of the activated T cells carrying activation markers, HLA-DR and CD38, on their surfaces. At the same time, the relative content of regulatory T cells (Treg) among T helper cells decreased. The B system was characterized by an increase in the number of B lymphocytes, an increase in the levels of circulating immune complexes and IgM, and a decrease in IgG levels. The changes detected in the parameters of humoral and T-cell immunity may be essential to the development of refractory nephrotic syndrome. In the refractory nephrotic syndrome pathogenesis, the most important is the decrease in the number of Tregs, which correlated most closely with the nephrotic syndrome recurrence frequency. **Conclusions.** An association was found between refractory nephrotic syndrome and the pronounced activation of humoral immunity, and a significant imbalance was detected between various immunoregulatory and activated T-lymphocyte subpopulations. The Treg content in the blood can be a prognostic indicator: Treg content values of under 1.9% indicate a high probability of developing refractory nephrotic syndrome.

**Keywords:** glomerulonephritis, refractory nephrotic syndrome, immune status.

**For reference:** Kudryashov SI, Stenina MA, Karzakova LM, et al. Immune status characteristics of glomerulonephritis patients with refractory nephrotic syndrome. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024;17 (1): 22-28. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).22-28.

**Введение.** Гломерулонефриты (ГН) с нефротическим синдромом (НС) распространены во всем мире и преимущественно у молодых людей трудоспособного возраста. Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) является инициальным этапом их лечения при обнаружении высокого риска нарушения функции почек [1]. 10-15 % пациентов не отвечает на терапию пероральными стероидными препаратами. Такие случаи НС относят к стероидрезистентным. Примерно у 30% больных ГН с стероидчувствительным НС развиваются рецидивы заболевания. При повторном назначении стероидов может развиваться стероидзависимость. Как стероидрезистентный НС, так и его стероидзависимый

вариант, способны вызвать развитие рефрактерного НС, отличающегося часто рецидивирующим или персистирующим течением. У половины больных ГН с рефрактерным НС в течение 10 лет развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности, которая требует перевода больных на дорогостоящую заместительную почечную терапию. [2]. В соответствии с международными рекомендациями по лечению гломерулярных заболеваний в редакции от 2021 года [3], ритуксимаб (селективный ингибитор В-системы иммунитета) наряду со стероидами может быть препаратом выбора при назначении инициальной иммуносупрессивной терапии больным ГН с НС. Раннее определение

вероятности развития рефрактерного к стероидной терапии НС позволило бы сделать выбор между этими препаратами, не дожидаясь результатов терапии стероидами. Однако к настоящему времени отсутствуют способы раннего прогнозирования рефрактерности НС к стероидной терапии. Приведенное диктует необходимость поиска предикторов ГН с рефрактерным НС. Результаты ранее проведенных собственных исследований, выявивших ассоциации ГН с иммунологическими показателями [4], позволили предположить, что особенности функционирования иммунной системы могут оказывать влияние на характер клинического проявления НС.

**Целью исследования** явилось изучение характерных черт иммунного статуса и их прогностического значения при ГН с рефрактерным НС.

**Материал и методы.** Обследовано 136 больных ГН с активным НС, получавших стационарное лечение в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики в 2015-2022 гг. ГН диагностировали, основываясь на данных клинических, лабораторных, лучевых и гистоморфологических исследований. Комплекс стандартных для пациентов с гломерулярными заболеваниями исследований включал: анализ анамнеза; объективный осмотр и физикальное обследование; ультразвуковое исследование почек, органов брюшной полости и сердца с помощью аппарата для ультразвукового исследования «Mindray DC-7» (Китай); общеклинические, биохимические, коагулологические лабораторные анализы в соответствии с Номенклатурой клинических лабораторных тестов, которые были утверждены Министерством здравоохранения РФ приказом №64 от 21.02.2000г.; тонкоигольную чрезкожную нефробиопсию с последующим морфологическим исследованием нефробиоптата с применением световой, иммуногистохимической и электронной микроскопии; определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), пользуясь формулой СКД-EPI.

Помимо общепринятых исследований больным проводили определение показателей Т- и В-системы иммунитета. Фенотип лимфоцитов различных популяций определяли с использованием моноклональных антител (МКА) к дифференцировочным маркерам – CD (от англ. *Cluster of differentiation*). Использовали МКА к CD Т-клеток (CD3, CD4, CD8, CD45), маркеров активации Т-клеток (HLA-DR, CD38), В-клеток (CD19), Treg-клеток (CD4, CD25, CD45). Кроме того, для идентификации Treg-клеток использовали МКА к CD127, отсутствие свечения в ответ на использование данного МКА подтверждало принадлежность тестируемых клеток к популяции Treg-клеток. Фенотип лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли с помощью ранее описанных стандартных методов оценки иммунного статуса человека [5]. Вышеуказанный спектр исследований проводили на 1-2-й дни стационарного лечения. Конечной точкой исследования явился 2022 год, когда была проведена у больных оценка характера клинического течения заболевания, и

пациенты с НС, проявившим рефрактерность к стероидной терапии, были объединены в одну группу, а пациенты с «не рефрактерным» нефротическим синдромом – в другую. Рефрактерными считали случаи НС, которые имели персистирующее течение или часто рецидивировали (более 2 раз в течение 6 месяцев или более 4 раз в течение 12 месяцев) несмотря на проводимое лечение [6]. В пределах выделенных групп больных было осуществлено сравнительное изучение демографических, клинико-лабораторных показателей, параметров Т- и В-систем иммунитета.

Статистический анализ проводили на основе компьютерных программ Statistica-10.0 и MedCalc 19.0.4 для Windows. Совокупность приемов статистического анализа, использованных в работе, включала оценку типа распределения значений показателей в выборках (по Холмогорову-Смирнову), применение параметрических методов (описательная статистика, критерий Стьюдента) и непараметрических методов (расчет межквартильных значений, критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ по Спирмену). Для сравнения качественных показателей использовали метод « $\chi^2$ » и четырехпольные таблицы. С целью определения предикторов рефрактерного течения НС проводили ROC-анализ исследуемых показателей с определением площади под кривой – Area Under Curve (AUC) и порогового значения «cut-off» – точки отсечения, соответствующей оптимально высокому сочетанию чувствительности и специфичности предиктора.

**Результаты и их обсуждение.** Возраст отобранных в исследование больных колебался от 18 до 65 лет, среди них – 91 мужчина и 45 женщин. У 91 (66,9%) пациента диагноз был верифицирован в результате гистоморфологического исследования нефробиоптата и/или определены в сыворотке крови маркера мембранозной нефропатии (МНП) – анти-PLA2R-антител. В результате у 87 пациентов установлена МНП, у 3 – фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и у 1 – нефропатия с минимальными изменениями (НПМИ). Группа пациентов с рефрактерным НС и группа пациентов с «не рефратерным» НС не различались по представленности различных гистоморфологических форм ГН. В обеих группах преобладали пациенты с МНП, составляя 98% в группе пациентов с рефрактерным НС и 91% в группе пациентов с отсутствием рефрактерности НС к лечению ( $p_{\chi^2}=0,12$ ). У всех больных был установлен отечный синдром, который у преобладающего числа больных развивался и прогрессировал постепенно; 23 пациента имели асцит, 20 – асцит и гидроторакс. Стратификация тяжести НС, которая была проведена в соответствии с рекомендациями KDIGO-2021 [3], свидетельствовала о преобладании среди обследованных больных с высоким и очень высоким рисками прогрессирования нарушения функции почек. Данные *табл. 1* дают характеристику включенных в группы больных ГН с НС. Группы больных не различались по возрасту. В группе пациентов с рефрактерным НС было большее число мужчин, преобладали лица с персисти-

рующим и часто рецидивирующим течением НС, с повышенным артериальным давлением, с высоким и очень высоким рисками прогрессирования нарушения функции почек. У пациентов данной группы был ниже уровень альбумина, выше уровень креатинина в сыворотке крови. Выявлялось различие и по СКФ, среднее значение которой было ниже у пациентов с рефрактерным НС.

Обнаруживались различия и по лабораторным показателям мочи (табл. 2).

У пациентов с рефрактерным НС была выше протеинурия, более выражены признаки патологии мочевого осадка и ниже экскреция креатинина с мочой.

В группе больных ГН с «не рефрактерным» НС ремиссия достигалась в случаях умеренного риска прогрессирования почечной недостаточности при назначении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или сартанов в комплексе с симптоматической терапией, а при высоком и очень высоком риске – с помощью стероидной терапии.

Сравнение иммунологических показателей в группах больных выявило ряд особенностей в Т-системе иммунитета у пациентов с рефрактерным НС, в частности, увеличение числа Т-лимфоцитов хелперной субпопуляции, а также активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих антигены HLA-DR (табл. 3).

Таблица 1

**Общая характеристика групп исследования**

Table 1

**General characteristics of the groups under study**

		Рефрактерный НС n=58	«Не рефрактерный» НС n=78	p или p <sub>(χ<sup>2</sup>)</sub>
Возраст (годы)	M±SD	33,8±4,3	33,1±4,1	p >0,001
Мужчины	n (%)	46 (79)	45 (58)	p <sub>(χ<sup>2</sup>)</sub> <0,01
Длительность заболевания (месяцы)	M±SD	64,2±8,2	66,1±9,2	p >0,001
Частота рецидивов в течение последнего года	M±SD	6,4±0,8	0,8±0,06	p <0,001
Пациенты с частыми рецидивами НС	n (%)	54 (93,1)	0	p <sub>(χ<sup>2</sup>)</sub> <0,001
Пациенты с НС персистирующего течения	n (%)	4 (6,9)	0	p <sub>(χ<sup>2</sup>)</sub> <0,05
Уровень альбумина в сыворотке крови (г/л)	M±SD	20,9±1,4	33,4±1,7	p <0,001
Уровень креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)	M±SD	114,4±6,8	85,3±4,9	p <0,001
СКФ (СКД-EPI, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	M±SD	74±5,2	104±6,7	p <0,001
Пациенты с артериальной гипертензией	n (%)	36 (62)	23 (29)	p <sub>(χ<sup>2</sup>)</sub> <0,001
Пациенты с умеренным риском прогрессирования заболевания	n (%)	4 (6,9)	53 (67,9)	p <sub>(χ<sup>2</sup>)</sub> <0,001
Пациенты с высоким / очень высоким риском прогрессирования заболевания	n (%)	54 (93,1)	25 (32,1)	p <sub>(χ<sup>2</sup>)</sub> <0,001

Таблица 2

**Лабораторные показатели мочи у больных ГН с НС**

Table 2

**Laboratory urine parameters in GN patients with NS**

	Рефрактерный НС n=58	«Не рефрактерный» НС n=78	p
	M±SD	M±SD	
Удельный вес, г/л	1019±7	1017±7	>0,05
Дневной диурез, л	0,43±0,04	0,41±0,07	>0,05
Суточный диурез, л	0,42±0,05	0,51±0,1	>0,05
Белок, г/сутки	8,4±0,8	5,2±0,4	<0,001
Лейкоциты, в поле зрения	7,0±0,4	4,1±0,09	<0,001
Эритроциты, в поле зрения	23,3±3,4	5,0±0,6	<0,001
Гиалиновые цилиндры, в поле зрения	3,5±0,2	1,0±0,1	<0,01
Креатинин, мкмоль/мл	5,3±0,4	9,4±0,07	<0,001

## Сравнительная оценка показателей Т-системы иммунитета у больных ГН с НС

Table 3

## Comparative assessment of the T-system of immunity in GN patients with NS

	Рефрактерный НС n=58	«Не рефрактерный» НС n=78	P <sub>m-w</sub>
	Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ) <sup>1</sup>	Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ) <sup>1</sup>	
Т-лимфоциты, (%)	79,0 (73,0; 85,0)	75,7 (65,0; 86,0)	>0,05
Т-хелперы, (%)	55,0 (51,0; 60,0)	51,0 (45; 53,0)	<0,007
Цитотоксические Т-лимфоциты, (%)	18,0 (15,0; 25,0)	22,0 (17,0; 28,1)	>0,05
Иммунорегуляторный индекс (Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты)	3,1 (2,81; 3,65)	2,48 (1,62; 2,85)	<0,01
Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие HLA-DR, (%)	12,1 (9,7; 14,1)	6,8 (6,0; 8,8)	<0,001
Трег-клетки (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>bright</sup> CD127 <sup>neg</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %	1,4 (1,2; 1,8)	4,3 (1,93; 4,3)	<0,001
Активированные цитотоксические Т-лимфоциты, экс- прессирующие HLA-DR, (%)	4,22 (2,47; 5,7)	1,95 (1,29; 2,88)	<0,001
Активированные цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие CD38, (%)	1,56 (1,19; 1,72)	0,65 (0,52; 0,89)	<0,001

Примечание. <sup>1</sup> - значения показателей представлены в виде Me (P<sub>25</sub> - P<sub>75</sub>), где Me – медиана, P<sub>25</sub> - P<sub>75</sub> – межквартильный размах значений.

Показатели содержания цитотоксических Т-клеток в группах не различались. Однако обнаруживались различия в показателях активированных субпопуляций данной популяции клеток. Так, в группе пациентов с рефрактерным НС были выше значения медианы цитотоксических клеток, экспрессирующих HLA-DR-антиген, и цитотоксических CD38<sup>+</sup>-клеток с высокой плотностью экспрессии антигена CD8. Известно, что HLA-DR являются антигенами комплекса гистосовместимости человека II класса, степень их экспрессии на поверхности Т-клеток увеличивается на поздних стадиях активации [7]. При рефрактерном НС число цитотоксических клеток, экспрессирующий данный активационный маркер, в 2,2 раза превышает аналогичный показатель в сравниваемой группе больных. Более выражено (в 2,4 раза) увеличение содержания клеток наиболее активной субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих антиген CD38 на фоне высокой плотности экспрессии антигена CD8. Лимфоциты данной субпопуляции являются активированными, пролиферирующими и цитотоксическими транспортными клетками [8]. Их повышение свидетельствует об активации Т-клеточной цитотоксичности. Иммунорегуляторный индекс (Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты) был повышен в группе пациентов с рефрактерным НС, что было обусловлено увеличением числа Т-хелперных клеток на фоне неизменного числа цитотоксических Т-лимфоцитов. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о существенном уменьшении числа Трег-клеток при ГН с рефрактерным НС. Ранее уже были описаны у больных идиопатическим НС изменения в содержании Трег-клеток [9], обладающих, как известно, способностью подавлять иммунные реакции для обеспечения адекватного баланса реакции иммунной системы на чужеродные и собственные антигены. Данные клетки блокируют аутореактивные иммунные процессы, развитие

аутоиммунных заболеваний. Несмотря на их незначительный процент, они участвуют в поддержании иммунной системы в состоянии иммунной толерантности к собственным клеткам и тканям [10], блокируя активность эффекторных звеньев гуморального иммунитета, Т-клеточно-опосредованной цитотоксичности. Кроме того, они подавляют активность НК-клеток, дендритных клеток и макрофагов. Свое супрессивное действие Трег-клетки реализуют преимущественно путем продукции противовоспалительных иммуносупрессивных цитокинов – IL-10 и TGF-β [11]. Ранее сообщалось, что уровни Трег-клеток возвращаются к нормальным уровням в период ремиссии ГН с НС, вызванной лечением стероидами или ритуксимабом [12].

Были выявлены существенные межгрупповые различия по большинству изучаемых показателей В-системы иммунитета. У пациентов с рефрактерным НС было увеличено число В-лимфоцитов, повышены уровни IgM и ЦИК на фоне снижения уровня IgG относительно показателей сравниваемой группы больных (табл. 4). Обнаруженные особенности гуморального звена адаптивного иммунитета свидетельствуют о его значительной активации у пациентов с рефрактерным НС. Активация гуморального звена иммунитета обуславливает образование аутоантител, связывающихся с аутоантигенами гломерулярных подоцитов. Образующиеся при этом иммунные комплексы локализуются субэпителиально, активируя систему комплемента, эффекторные компоненты которой оказывают повреждающее действие на подоциты и вызывают повышение проницаемости клубочкового фильтра [13]. Обнаружение сниженного уровня IgG в сыворотке крови при рефрактерном НС можно объяснить более выраженным повреждением клубочкового фильтра и повышением его проницаемости, что обуславливает усиление экскреции данного класса иммуноглобулинов с мочой. При этом IgM и IgA, имеющие большую

## Сравнительная оценка показателей В-системы иммунитета у больных ГН с НС

Table 4

## Comparative assessment of the B-system of immunity in GN patients with NS

	Рефрактерный НС n=58	«Не рефрактерный» НС n=78	P <sub>m-w</sub>
	Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ) <sup>1</sup>	Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ) <sup>1</sup>	
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ), ×10 <sup>9</sup> /л	0,76 (0,49; 0,89)	0,34 (0,16; 0,52)	<0,001
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ), %	19,6 (13; 1;21)	15,2 (11,8; 16,6)	<0,01
IgM, г/л	1,8 (1,2; 2,6)	1,45 (1,0; 2,1)	<0,01
IgG, г/л	8,5 (6,1; 10,9)	12,4 (9,2; 15,7)	<0,001
IgA, г/л	2,3 (1,5; 3,0)	2,0 (1,3; 2,7)	>0,05
ЦИК, усл. ед.	62 (32; 74)	45 (26; 58)	<0,001

Примечание. <sup>1</sup> - значения показателей представлены в виде Me (P<sub>25</sub> - P<sub>75</sub>), где Me – медиана, P<sub>25</sub> - P<sub>75</sub> – межквартильный размах значений.

молекулярную массу, чем IgG, в меньшей степени удаляются с мочой. Свидетельством участия аутоиммунных механизмов гуморального типа в развитии ГН с НС может служить обнаружение у 70-90% больных МНП, основным гистоморфологическим вариантом НС, циркулирующих аутоантител против трансмембранного рецептора 1 фосфолипазы A2 (PLA2R1) или против тромбоспондина, содержащего домен 1 типа 7A (THSD7A) [14]. Другим доказательством значимости гуморальных механизмов в патогенезе ГН с НС являются успешные результаты их лечения ритуксимабом – МКА против CD20<sup>+</sup>-В-лимфоцитов – основных клеток гуморального иммунитета [15].

Подводя итоги анализа особенностей иммунного статуса у больных ГН с рефрактерным НС, следует отметить, что выявленные изменения показателей

Т- и В-системы иммунитета (уменьшение числа Трег-клеток, ответственных за поддержание иммунной толерантности к аутоантигенам, повышение Т-клеточной цитотоксичности, увеличение числа В-клеток, повышение уровней IgM и ЦИК) могут быть ключевыми в развитии рефрактерного НС.

В группе больных ГН с рецидивирующим НС был проведен корреляционный анализ числа рецидивов с клинико-лабораторными, биохимическими, иммунологическими параметрами, функциональными показателями почек. Связи, статистическая значимость которых была доказана p<0,05, приведены в табл. 5. Число рецидивов НС наиболее тесно коррелировало отрицательно с числом Трег-клеток и сывороточным уровнем белка, положительно – с показателями СОЭ, содержания белка в моче. Показатели, коррелировавшие с частотой рецидивов

Таблица 5

## Результаты изучения корреляционных связей частоты рецидивов НС

Table 5

## Findings from studying the NS recurrence frequency correlations

Показатель	Коэффициент корреляции r <sub>s</sub>	p
Систолическое давление	0,32	0,009
Кровь		
Лимфоциты, абсолютное содержание в 1 л	0,58	0,0007
Эритроциты	-0,49	0,039
Гемоглобин	-0,44	0,016
СОЭ	0,60	0,0005
Нейтрофилы палочкоядерные, %	0,54	0,035
Сывороточный уровень белка	-0,65	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, %	-0,59	0,015
Фибриноген	0,47	0,010
HLA-DR <sup>+</sup> -активированные Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %	0,58	0,035
Трег-клетки (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>bright</sup> CD127 <sup>neg</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %	-0,71	0,006
ЦИК	0,41	0,012
IgG	-0,44	0,016
Моча		
Белок	0,66	0,0001

НС, были отнесены к числу потенциальных предикторов рефрактерного течения НС и подвергнуты ROC-анализу.

ROC-анализ был проведен в когорте обследованных, включавшей 56 пациентов с рефрактерным НС и 76 пациентов с «не рефрактерным» НС. В качестве зависимой величины был принят показатель наличия/отсутствия рефрактерного НС. Коррелировавшие с числом рецидивов показатели рассматривались как независимые переменные. В результате проведенного анализа обнаружены наилучшие прогностические качества у числа Трег-клеток. Значение AUC показателя содержания Трег-клеток составило 0,896, критический порог (cut-off) числа Трег-клеток – 1,9%. Уменьшение числа данных клеток ниже данного значения повышает вероятность рефрактерности НС к стероидной терапии. При этом отношение шансов (ОШ) составило 0,25, 95% доверительный интервал (ДИ) – от 0,12 до 0,49. Значения ОШ и 95%ДИ меньше 1, что свидетельствует об отрицательной связи числа Трег-клеток с развитием рефрактерного НС. 95%ДИ не содержит число 1, что свидетельствует о статистической значимости ОШ.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования указывают на участие иммунологических механизмов в развитии ГН с рефрактерным НС. Рефрактерный НС ассоциирован с выраженной активацией гуморального звена адаптивного иммунитета и значительным дисбалансом между иммунорегуляторными и активационными субпопуляциями Т-лимфоцитов, проявляющимся в увеличении числа Т-хелперных клеток, повышении активности цитотоксических Т-клеток на фоне уменьшения содержания Трег-клеток. Показатель содержания Трег-клеток в крови может служить прогностическим показателем: значения содержания Трег-клеток менее 1,9% свидетельствуют о высокой вероятности развития ГН с рефрактерным НС.

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

**Декларация 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. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4S): S1–S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021
2. Janphram C, Worawichawong S, Assanatham M, et al. Years of life lost and long-term outcomes due to glomerular disease in a Southeast Asian Cohort. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 19119.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical

Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4S): S1–S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021

4. Карзакова Л.М., Автономова О.И., Кудряшов С.И. и др. Изучение клинико-иммунологических ассоциаций первичных гломерулонефритов // *Современные проблемы науки и образования.* – 2019. – № 6. – С.116. [Karzakova LM, Avtonomova OI, Kudryashov SI, et al. Izuchenie kliniko-immunologicheskikh associacij pervichnyh glomerulonefritov [Study of clinical and immunological associations of primary glomerulonephritis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2019; 6: 116. (In Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.29298
5. Карзакова Л.М., Кудряшов С.И., Луткова Т.С. и др. Основы общей иммунологии: учеб. пособие // Чебоксары: Издательство Чувашского университета, 2020. – 200 с. [Karzakova LM, Kudryashov SI, Lutkova TS, et al. Osnovy obshchej immunologii: uchebnoe posobie [Fundamentals of general immunology: textbook]. Cheboksary: Izdatel'stvo Chuvashskogo universiteta [Cheboksary: Chuvash University Press]. 2020; 200 p. (In Russ.)].
6. Peh CA. Commentary on the KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Nephrology (Carlton).* 2013; 18 (7): 483–484. DOI: 10.1111/nep.12091
7. Bajnok A, Ivanova M, Rigo JJ, Toldi G. The Distribution of Activation Markers and Selectins on Peripheral T Lymphocytes in Preeclampsia. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: e8045161. DOI: 10.1155/2017/8045161
8. Khandelwal P, Chaturvedi V, Owsley E, et al. CD38brightCD8+ T Cells Associated with the Development of Acute GVHD Are Activated, Proliferating, and Cytotoxic Trafficking Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26 (1): 1–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.08.008
9. Motavalli R, Etemadi J, Soltani-Zangbar MS, et al. Altered Th17/Treg ratio as a possible mechanism in pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy. *Cytokine.* 2021; 141: e155452. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155452
10. Dall'Era M, Pauli ML, Remedios K, et al. Autoimmunity Centers of Excellence. Adoptive Treg Cell Therapy in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (3): 431–440. DOI: 10.1002/art.40737
11. So L, Obata-Ninomiya K, Hu A, et al. Regulatory T cells suppress CD4+ effector T cell activation by controlling protein synthesis. *J Exp Med.* 2023; 220 (3): e20221676. DOI: 10.1084/jem.20221676
12. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, et al. NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs. Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Autoimmun.* 2018; 88: 91–102. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.10.006
13. Kuroki A, Iyoda M, Shibata T, Sugisaki T. Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 68 (1): 302–310. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00415.x
14. Motavalli R, Etemadi J, Kahroba H, et al. Immune system-mediated cellular and molecular mechanisms in idiopathic membranous nephropathy pathogenesis and possible therapeutic targets. *Life Sci.* 2019; 238: e116923. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116923
15. Khandelwal P, Chaturvedi V, Owsley E, et al. CD38brightCD8+ T Cells Associated with the Development of Acute GVHD Are Activated, Proliferating, and Cytotoxic Trafficking Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26 (1): 1–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.08.008

## ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ АННЕКСИНА А5 И РЕГРЕССА ПУЛЬМОНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

**КУРМАЕВА АСИЯ ШАУКАТОВНА**, ORCID ID: 0009-0008-4449-5275, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. Тел.: (8512) 52-41-43. E-mail: asiy\_92@mail.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» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: post@astgmu.ru

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

**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» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: admed@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» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: gilti2@yandex.ru

**Реферат. Введение.** На сегодняшний день остаются вопросы, касающиеся новой коронавирусной инфекции. Один из них – отдаленные последствия после перенесенного COVID-19 и регресс осложнений, развившихся в остром периоде заболевания. Одним из универсальных механизмов поддержания гомеостаза в организме является апоптоз. Аннексин А5 (ANXA5) – кальций содержащий белок, свидетельствующий о раннем апоптозе. **Цель:** установить взаимосвязь между уровнем аннексина А5 и регрессом пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев после перенесенного COVID-19. **Материалы и методы.** Обследовано 90 жителей Астраханского региона с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)» в среднем возрасте 47 [39; 57] лет. У 46 человек при выписке из стационара при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки были выявлены пульмональные осложнения: диффузный пневмофиброз – 30 (33,3%) случаев, экссудативный плеврит – 3 (3,3%) и их сочетание – у 13 (11,1%) человек. Через 6 месяцев амбулаторного наблюдения пульмональные осложнения выявлялись у 16 (17,8%) пациентов: диффузный пневмофиброз – у 7 (7,8%), плевральные спайки – у 5 (5,6%), их сочетание – у 4-х (4,5%) человек. Определение уровня ANXA5 (нг/мл) в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01 (ЗАО «Пикон», Россия). Распределение числовых показателей было непараметрическим. Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках применен критерий Манна-Уитни, в зависимых выборках – критерий Вилкоксона. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона, отношения шансов и 95%-го доверительного интервала. **Результаты и их обсуждение.** Через 6 месяцев наблюдения уровень ANXA5 оставался статистически значимо более высоким, чем в группе контроля. Количество пациентов с пульмональными осложнениями, выявленными при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки через 6 месяцев после стационарного лечения, сократилось втрое – с 51,1% до 17,8%. Уровень ANXA5 через 6 месяцев наблюдения у пациентов с выявленными пульмональными осложнениями при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки был статистически значимо выше по сравнению с пациентами данной группы без пульмональных осложнений ( $p < 0,001$ ). **Выводы.** Вероятность выявления развившихся пульмональных осложнений при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки через 6 месяцев наблюдения была в 10 раз выше при недостаточной динамике уровня ANXA5 по сравнению с пациентами с положительной динамикой уровня данного показателя (ОШ 10,0, 95% ДИ 2,7-33,3). **Ключевые слова:** аннексин А5, ANXA5, гипераннексинемия, COVID-19, пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2, пульмональные осложнения.

**Для ссылки:** Курмаева А.Ш., Башкина О.А., Прокофьева Т.В. [и др.]. Взаимосвязь уровня аннексина А5 и регресса пульмональных осложнений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-Cov-2, на амбулаторном этапе // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.29-34. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).29-34.

## RELATIONSHIP BETWEEN THE ANNEXIN A5 LEVEL AND THE REGRESSION OF PULMONARY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SARS-COV-2-ASSOCIATED PNEUMONIA AT THE OUTPATIENT STAGE

**KURMAEVA ASIA SH.**, ORCID ID: 0009-0008-4449-5275, Postgraduate Student at the Internal Medicine Department, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 54-170 Pobedy str., 414040 Astrakhan, Russia. E-mail: asiy\_92@mail.ru

**BASHKINA OLGA A.**, ORCID ID: 0000-0003-4168-4851, Dr. sc. med., Professor, Rector, Head of the Department of Theoretical Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

E-mail: post@astgmu.ru

**PROKOFYEVA TATIANA V.**, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; Cand. sc. med., Associate Professor at the Internal Medicine Department, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 54-170 Pobedy str., 414040 Astrakhan, Russia.

E-mail: prokofeva-73@inbox.ru

**POLUNINA OLGA S.**, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, Dr. sc. med., Professor, Head of the Internal Medicine Department, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

E-mail: admed@yandex.ru

**POLUNINA EKATERINA A.**, ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, Dr. sc. med., Associate Professor at the Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

E-mail: gilti2@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** To date, there are still some questions regarding the novel coronavirus infection. One of them concerns the long-term post-COVID-19 effects and the regression of complications that have developed during the acute period of this disease. Apoptosis is one of the universal mechanisms for maintaining the body homeostasis. Annexin A5 (ANXA5) is a calcium-containing protein indicative of early apoptosis. **Aim:** To determine the relationship between the annexin A5 levels and the regression of pulmonary complications in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia 6 months after being treated regarding COVID-19. **Materials and Methods.** We examined 90 residents of the Astrakhan region, diagnosed with the coronavirus infection COVID-19 (virus identified), aged 47 [39; 57] years. Pulmonary complications were detected in 46 patients using computed tomography at discharge: 30 (33.3 %) with diffuse pulmonary fibrosis, 3 (3.3 %) with exudative pleuritis, and 13 (11.1 %) with the combination of the two. After 6 months of outpatient follow-up, pulmonary complications were detected in 16 (17.8 %) patients: Diffuse pulmonary fibrosis in 7 (7.8 %), pleural adhesions in 5 (5.6%), and both complications 4 (4.5 %) patients. ANXA5 level (ng/ml) in blood serum was determined by enzyme immunoassay method using immune-enzyme reaction analyzer Uniplan AIFR-01 manufactured by Picon, Russia. The distribution of numerical scores was nonparametric. To determine the statistical significance of differences in quantitative characteristics, we used the Mann-Whitney test in two independent samples and the Wilcoxon test in dependent samples. Differences in qualitative characteristics in two independent groups were analyzed using contingency tables with subsequent calculation of Pearson's  $\chi^2$  criterion, odds ratio, and 95% confidence interval. **Results and Discussion.** Even after 6 months of follow-up the differences remained statistically significantly higher than in the control group. Number of patients with pulmonary complications on computed tomography 6 months after hospitalization decreased threefold, i. e., from 51.1% down to 17.8 %. ANXA5 level after 6 months of follow-up in patients with pulmonary complications on computed tomography was statistically significantly higher compared to the patients of this group without pulmonary complications ( $p < 0.001$ ). **Conclusions.** Probability of pulmonary complications on computed tomography after 6 months of follow-up was 10 times higher in patients with the insufficient dynamics of ANXA5 levels, as compared to those with the positive dynamics of this index level (OR 10.0, 95% CI 2.7-33.3).

**Keywords:** annexin A5, ANXA5, hyperannexinemia, COVID-19, SARS-CoV-2-associated pneumonia, pulmonary complications.

**For reference:** Kurmaeva AS, Bashkina OA, Prokofieva TV, et al. Relationship between the annexin A5 level and the regression of pulmonary complications in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia at the outpatient stage. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 29-34. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).29-34

**В**ведение. В 2019 году мировая медицина пережила коллапс, связанный с появлением нового инфекционного заболевания с системными проявлениями – COVID-19 [1, 2]. Несмотря на то, что за истекшие годы получены данные о возбудителе, патогенезе, клинических особенностях инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и сформированы схемы лечения, остается немало вопросов. Например, регресс осложнений, развившихся в остром периоде COVID-19, а также отдаленные последствия данного заболевания [3-5]. Данные клинических исследований показали, что манифестация хотя бы одного нового заболевания среди пациентов, перенесших COVID-19 встречается статистически значимо чаще относительно общей популяции [6]. В работах рассматриваются последствия COVID-19 со стороны бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем [5], почек [7], гемостаза [7-9], нервной системы [10]. С учетом того, что поражение системы дыхания является доминирующим в клинике COVID-19, изучение осложнений со стороны данной системы и их динамика в дальнейшем представляются особенно важными.

На протяжении последних десятилетий не ослабевают интерес исследователей к изучению апоптоза или запрограммированной гибели клеток. В физиологических условиях данный процесс препятствует развитию аутоиммунных заболеваний, онкопатологии; его интенсификация в условиях патологии свидетельствует о дисрегуляции иммунно-адаптационных механизмов [11]. Одним из обоснованных маркеров апоптоза считается аннексин A5 (ANXA5). Данный протеин обладает способностью связываться с фосфолипидами в клеточных мембранах. В условиях нормальной жизнедеятельности фосфолипиды располагаются на внутренней поверхности клеточной мембраны. Их экстернизация на поверхность клетки происходит на ранних этапах апоптоза [12].

Интенсификация апоптоза может свидетельствовать о нарушении иммунного ответа на внедрение SARS-CoV-2 в организм человека [13, 14]. В свою очередь, нарушения иммунной регуляции могут играть важную роль в развитии отдаленных осложнений COVID-19. В этой связи представляет интерес возможная взаимосвязь между уровнем ANXA5

и пульмональными осложнениями у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 в отдаленном периоде.

**Цель исследования.** Установить взаимосвязь между уровнем аннексина А5 и регрессом пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев после перенесенного COVID-19.

**Материалы и методы.** В качестве группы наблюдения выступили 90 жителей Астраханского региона, получавших лечение в условиях инфекционного госпиталя в 2020-21 гг. с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)». Лечение осуществлялось в соответствии «Временными методическими рекомендациями...» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проведение данного исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 30.12.2021, протокол № 3). Все участники исследования дали документированное согласие на участие в исследовании.

Соотношение мужчин и женщин было 47:43. Медиана возраста пациентов группы наблюдения составила 47 [39; 57] лет. При анализе результатов компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) при поступлении в стационар у 76 (84,4%) пациентов обнаружена среднетяжелая форма пневмонии (III степень), у 14 (15,6%) пациентов – тяжелая форма пневмонии (IV степень).

Из 90 пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара у 46-и (51,1%) человек были выявлены пульмональные осложнения по КТ ОГК: диффузный пневмофиброз – у 30-и человек (33,3%), экссудативный плеврит – у 3-х человек (3,3%) и их сочетание – у 13-и человек (11,1%) (таблица 1).

Через 6 месяцев наблюдения, количество пульмональных осложнений по данным КТ ОГК уменьшилось в три раза – они выявлялись у 16-и (17,8%) пациентов. У 7 (7,8%) человек выявлен диффузный пневмофиброз, у 5-и (5,6%) – плевральные спайки, у 4-х (4,5%) человек – сочетание данных пульмональных осложнений.

Группу контроля составили 30 условно здоровых лиц, проходивших диспансеризацию в поликлиниках города. Лица группы контроля были сопоставимы с

обследуемыми по возрастно-половым характеристикам. Уровень ANXA5 (нг/мл) в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01 (ЗАО «Пикон», Россия). Статистическую обработку данных проводили посредством SPSS 26.0. Распределение числовых показателей было непараметрическим. Шкалированные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3), качественные – в виде частот и процентов. Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках применен критерий Манна-Уитни, в зависимых выборках – критерий Вилкоксона. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона, отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

#### Результаты и их обсуждение.

В группе контроля уровень ANXA5 составил 1,19 [0,84; 1,62] нг/мл. У пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, уровень данного маркера на всех этапах наблюдения (при поступлении в стационар, при выписке и через 6 месяцев) статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превосходил показатели в контрольной группе (рисунок 1).

Так, уровень ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар составил 11,71 [2,48; 28,24] нг/мл, при выписке – 6,97 [1,66; 17,57] нг/мл, а через 6 месяцев амбулаторного наблюдения – 4,09 [1,14; 7,77] нг/мл. То есть, несмотря на продолжающееся снижение уровня ANXA5 от момента развития заболевания, к исходу 6-го месяца он все же не достигал уровня данного показателя в группе контроля, статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превосходя его.

Мы предприняли попытку выявить взаимосвязь между уровнем ANXA5 через 6 месяцев после выписки из стационара и наличием пульмональных осложнений на этом этапе (рисунок 2).

В группе пациентов с перенесенной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, имеющих пульмональные осложнения, через 6 месяцев наблюдения уровень ANXA5 составил 15,12 [11,6; 21,64] нг/мл,

Таблица 1

**Структура пульмональных осложнений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на КТ ОГК при выписке и через 6 месяцев**

Table 1

**Structure of pulmonary complications in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia on OHC CT at discharge and after 6 months**

Характер дополнительных изменений	Количество пациентов, n (%)	
	При выписке из стационара	Через 6 месяцев после выписки
Диффузный пневмофиброз	30 (33,3)	7 (7,8%)
Экссудативный плеврит	3 (3,3)	-
Плевральные спайки	-	5 (5,6%)
Сочетание	13 (11,1)	4 (4,5%)
Общее количество пациентов с пульмональными осложнениями	46 (51,1)	16 (17,8%)

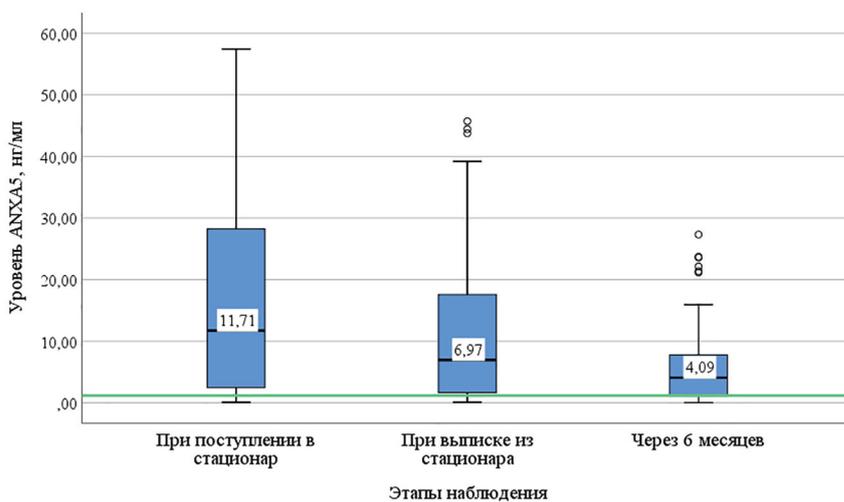


Рис. 1. Уровень ANXA5 (нг/мл) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике  
Fig. 1. Changes in the ANXA5 levels (ng/mL) in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia

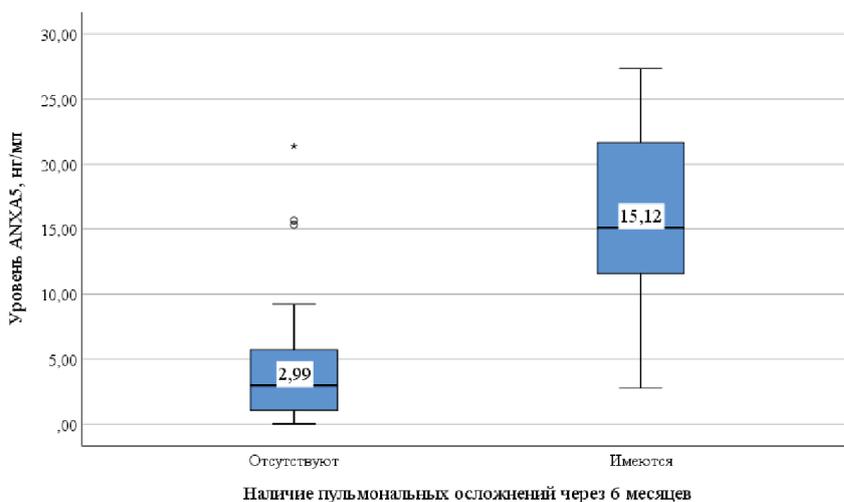


Рис. 2. Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения  
Fig. 2. ANXA5 levels (ng/mL) in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia, depending on the presence of pulmonary complications on OHC CT after 6 months of follow-up

что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению пациентами данной группы без пульмональных осложнений – 2,99 [1,07; 5,72] нг/мл.

У 8 человек (50%) уровень ANXA5 за время госпитализации снизился более чем на 10%, у 8 (50%) – снизился менее чем на 10%, остался без изменений или повысился. В первом случае динамика уровня ANXA5 была расценена как положительная, во втором – недостаточная.

Нами была оценена взаимосвязь динамики уровня ANXA5 на амбулаторном этапе с наличием

пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения (таблица 2).

Согласно данным, представленным в таблице 2, шанс выявить пульмональные осложнения на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения был в 10 раз выше у пациентов с недостаточной динамикой уровня ANXA5 через 6 месяцев амбулаторного лечения, чем у пациентов с положительной динамикой уровня данного маркера (ОШ 10,0, 95% ДИ 2,7-33,3).

С учетом того, что предвосхищение тяжести течения заболевания и развития осложнений явля-

Таблица 2  
Взаимосвязь динамики уровня ANXA5 на амбулаторном этапе с наличием пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения

Table 2  
Relationship of changes in the ANXA5 levels at the outpatient stage with the presence of pulmonary complications on OHC CT after 6 months of follow-up

Пульмональные осложнения на КТ ОГК через 6 месяцев	Динамика уровня ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев		p	ОШ; 95% ДИ
	Положительная	Недостаточная		
Имеются, n (%)	8 (50)	8 (50)	0,001	10,0; 2,7-33,3
Отсутствуют, n (%)	67 (90,5)	7 (9,5)		

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

ется экономически обоснованным направлением в ведении больных с COVID-19 и соответствует принципам 4П-медицины, многие исследователи предпринимают попытки прогнозирования течения и исходов коронавирусной инфекции.

Ильина Н.А. с соавторами (2023) разработали модели прогноза клинических исходов COVID-19 у госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Наиболее значимыми предикторами риска неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции стали возраст, индекс массы тела, уровни мочевины, лактатдегидрогеназы и сатурация на момент госпитализации [15].

Ряд авторов в прогнозировании исходов COVID-19 опираются на показатели гемограммы. Так, Смоляков Ю.Н. с соавторами (2023) установили, что снижение числа эритроцитов и их размеров, изменения в эритроцитарной гистограмме – увеличение ее ширины и нормированного стандартного отклонения объема эритроцита, выраженного в процентах, ассоциированы с летальным исходом [16].

В работе Быкова А.В. с соавторами (2022) ведущим предиктором в развитии фатальных сердечно-сосудистых событий у больных COVID-19 стал вторичный антифосфолипидный синдром, ассоциированный с микроангиопатией. На основании этого методом синтеза гибридных нечетких решающих правил была создана математическая модель, позволяющая оценивать риск развития тромботических прецедентов [8].

Ну В. с соавторами (2021) акцентирует внимание на цитокиновом шторме как о предикторе тяжести течения COVID-19 и решающей причине смерти от данного заболевания [17].

Sindelar M. (2021) с соавторами для облегчения прогноза заболевания предлагают проводить продольную нецелевую метаболику плазмы крови. Авторы обнаружили, что панель метаболитов, измеренных на момент начала исследования, успешно определяет тяжесть заболевания [18].

Dhar S.K. (2020) с соавторами по итогам своих исследований утверждают, что уровни IL-6 и IL-10 могут быть использованы для выявления пациентов с повышенным риском осложненного течения COVID-19 [19].

Следует отметить, что подавляющее большинство исследований посвящено краткосрочному прогнозированию тяжести течения COVID-19 и его исходов. Исследования, направленные на предвосхищение отдаленных последствий, единичны. Также крайне мало работ, в которых бы в качестве прогностического критерия выступали маркеры апоптоза. В связи с этим данная работа, направленная на оценку роли маркера апоптоза в развитии поздних пульмональных осложнений, может оказать существенную помощь в ведении пациента с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

#### **Заключение.**

Будучи изначально повышенным, уровень ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, снижался на протяжении стационарного лечения и после выписки из стационара. Однако

даже через 6 месяцев наблюдения он оставался статистически значимо более высоким, чем в группе контроля.

Количество пациентов с пульмональными осложнениями на КТ ОГК за 6 месяцев после стационарного лечения сократилось втрое – с 51,1% до 17,8%. Полученные нами данные позволяют говорить о том, что пульмональные осложнения на КТ ОГК через 6 месяцев после стационарного лечения сохраняются у каждого пятого пациента с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

Уровень ANXA5 через 6 месяцев наблюдения у пациентов с наличием пульмональных осложнений на КТ ОГК был статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению с пациентами данной группы без пульмональных осложнений. Вероятность развития пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения была в 10 раз выше при недостаточной динамике уровня ANXA5 по сравнению с пациентами с положительной динамикой уровня данного показателя (ОШ 10,0, 95% ДИ 2,7-33,3).

**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. Дворецкий Л.И., Комарова И.С., Мухина Н.В., Черкасова Н.А., Дятлов Н.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных пожилого и старческого возраста // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, вып. 3. – С.335–341. [Dvoreckij LI, Komarova IS, Muhina NV, Cherkasova NA, Dyatlov NV. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19) u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [A new coronavirus infection (COVID-19) in elderly and elderly patients]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2022; 17 (3): 335–341. (In Russ.)]. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17082>
2. Чичкова В.В., Шаповалова М.А., Чичкова М.А., Анциферов М.Б. Организация амбулаторной помощи пациентам с сахарным диабетом в условиях пандемии COVID-19 с применением телемедицинских технологий // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 334–342. [Chichkova VV, Shapovalova MA, Chichkova MA, Anciferov MB. Organizaciya ambulatornoj pomoshchi pacientam s saharnym diabetom v usloviyah pandemii COVID-19 s primeneniem telemedicinskih tekhnologij [Organization of outpatient care for patients with diabetes mellitus in COVID-19 pandemic conditions using telemedicine technologies]. Saharnyj diabet [Diabetes mellitus]. 2023; 26 (4): 334–342. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM13019
3. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 6. – С.90–116. [Kanorskij SG. Postkovidnyj sindrom: rasprostranennost' i patogenez organnyh

- porazhenij, napravleniya korekcii: Sistematičeskij obzor [Postcoccygeal syndrome: prevalence and pathogenesis of organ lesions, directions of correction: Systematic review]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2021; 28 (6): 90–116. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608–6228–2021–28–6–90–116
4. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А. [и др.]. Коронавирусная болезнь–2019 (COVID–19): течение и отдаленные последствия // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7, №9. – С.271–291. [Murkamilov IT, Aytbaev KA, Murkamilova ZHA, et al. Koronavirusnaya bolezn'–2019 (COVID–19): tečenie i otdalennye posledstviya [Coronavirus disease–2019 (COVID–19): course and long–term consequences]. *Byulleten' nauki i praktiki* [Bulletin of Science and Practice]. 2021; 7 (9): 271–291. (In Russ.). DOI: 10.33619/2414–2948/70/24
  5. Осипова О.А., Шепель Р.Н., Каруцкая О.А. [и др.]. Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID–19 // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Т. 46, № 3. – С.231–244. [Osipova OA, Shepel' RN, Karuckaya OA, et al. Rol' cirkuliruyushchih biomarkerov u pacientov, perenesshih COVID–19 [The role of circulating biomarkers in COVID–19 patients]. *Aktual'nye problemy mediciny* [Topical problems of medicine]. 2023; 46 (3): 231–244. (In Russ.). DOI: 10.52575/2687–0940–2023–46–3–231–244
  6. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, Lipsitch M, Cohen K. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS–CoV–2 infection: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2021; 373: n1098.
  7. Ямолдинов Н.Р., Сарксян Д.С., Дударев М.В. [и др.]. К вопросу о поражении системы кровообращения и почек при COVID–19 // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, №4 (100). – С.54–59. [Yamoldinov NR, Sarksyān DS, Dudarev MV, et al. K voprosu o porazhenii sistemy krovoobrashcheniya i pochek pri COVID–19 [To the question of circulatory and renal system damage in COVID–19]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2022; 17 (4): 54–59. (In Russ.).
  8. Быков А.В., Корневский Н.А., Винников А.В., Безуглов А.И. Прогнозирование возникновения и развития фатальных сосудистых осложнений при COVID–19 с использованием нечетких математических моделей // Известия Юго–Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2022. – Т. 12., №1. – С.145–159. [Bykov AV, Korenevskij NA, Vinnikov AV, Bezuglov AI. Prognozirovanie vozniknoveniya i razvitiya fatal'nyh sosudistyh oslozhnenij pri COVID–19 s ispol'zovaniem nechetkih matematičeskikh modelej [Predicting the occurrence and development of fatal vascular complications in COVID–19 using fuzzy mathematical models]. *Izvestiya YUgo–Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Upravlenie, vychislitel'naya tekhnika, informatika. Medicinskoe priborostroenie* [Izvestiya South–West State University. Series: Management, Computer Science, Informatics. Medical Instrumentation]. 2022; 12 (1): 145–159. (In Russ.).
  9. Ефимкова Е.Б., Дулаева Е.В., Чечнева М.А., [и др.]. Прогнозирование и профилактика тромботических осложнений у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID–19 // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, №1. – С.40–46. [Efimkova EB, Dulaeva EV, Chechneva MA, et al. Prognozirovanie i profilaktika trombotičeskikh oslozhnenij u beremennyh, perenesshih novuyu koronavirusnyu infekciju COVID–19 [Prediction and prevention of thrombotic complications in pregnant women with new COVID–19 coronavirus infection]. *Doktor Ru* [Doctor Ru]. 2023; 22 (1): 40–46. (In Russ.).
  10. Шмырев В.И., Крыжановский С.М., Демьяновская Е.Г., Бриль А.Д. Неврологические осложнения SARS–Cov–2 и особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – №2. – С.28–35. [SHmyrev VI, Kryzhanovskij SM, Dem'yanovskaya EG, Bril' AD. Nevrologičeskie oslozhneniya SARS–Cov–2 i osobennosti vedeniya pacientov s nevrologičeskimi zabolevanijami v period pandemii [Neurological complications of SARS–Cov–2 and features of management of patients with neurological diseases during the pandemic]. *Kremlevskaya medicina. Kliničeskij vestnik* [Kremlin Medicine. Clinical Bulletin]. 2020; 2: 28–35. (In Russ.).
  11. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell biology international*. 2019; 43 (6): 582–592.
  12. Kupcho K, Shultz J, Hurst R, et al. A real–time, bioluminescent annexin V assay for the assessment of apoptosis. *Apoptosis*. 2019; 24 (1): 184–197.
  13. Yuan C, Ma Z, Xie J, Li W, Su L, Zhang G, Xu J, Wu Y, Zhang M, Liu W. The role of cell death in SARS–CoV–2 infection. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8 (1): 357. DOI: 10.1038/s41392–023–01580–8
  14. Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Ивашкин В.Т. SARS–COV–2: Иммунный ответ, структурные изменения, основные терапевтические стратегии // Экология человека. – 2021. – № 1. – С.4–10. [Zol'nikova OJU, Svistunov AA, Ivashkin VT. SARS–COV–2: Immunnyj otvet, strukturnye izmeneniya, osnovnye terapevtičeskie strategii [SARS–COV–2: Immune response, structural changes, the main therapeutic strategies]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2021; 1: 4–10. (In Russ.). DOI: 10.33396/1728–0869–2021–1–4–10
  15. Ильина Н.А., Климова Т.М., Слепцов С.С., Слепцова С.С. Возможности раннего прогноза исходов COVID–19 у госпитализированных пациентов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12, №3 (46). – С. 33–38. [Il'ina NA, Klimova TM, Slepceva SS, Slepceva SS. Vozmožnosti ranнего prognosta iskhodov COVID–19 u gospi talizirovannyh pacientov [Opportunities for early prediction of COVID–19 outcomes in hospitalized patients]. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious diseases: news, opinions, training]. 2023; 12 (3, 46): 33–38. (In Russ.).
  16. Смоляков Ю.Н., Кузник Б.И., Фефелова Е.В. [и др.]. Предиктивная роль эритроцитов в оценке исходов COVID–19 // Вопросы вирусологии. – 2023 – Т. 68, №3. – С. 198–204. [Smolyakov YUN, Kuznik BI, Fefelova EV, et al. Prediktivnaya rol' eritrocitov v ocenke iskhodov COVID–19 [Predictive role of erythrocytes in the assessment of outcomes COVID–19]. *Voprosy virusologii* [Issues in Virology]. 2023; 68 (3): 198–204. (In Russ.). DOI: 10.36233/0507–4088–166. EDN: <https://elibrary.ru/ukdgqa>
  17. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID–19. *J Med Virol*. 2021; 93 (1): 250–256. DOI: 10.1002/jmv.26232
  18. Sindelar M, Stancliff E, Schweiger–Haber M, et al. Longitudinal metabolomics of human blood plasma reveals prognostic markers of the severity of COVID–19 disease. *Representative of Cell Med*. 2021; 2 (8): 100369. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100369
  19. Dhar SK, Vishnupriyan K, Damodar S, Gujar S, Das M. IL–6 and IL–10 as predictors of disease severity in COVID–19 patients: results from meta–analysis and regression. *medRxiv*. 2020; 1843: 2563.

## ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

**МУТАЛОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИЗОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: emutalova@mail.ru

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

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

**НИГМАТУЛЛИНА АЛЬБИНА ЭЛЬДУСОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: albanigma@mail.ru

**ГАЛЯУТДИНОВА ВЕЛЕНА РАМИЛЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: velen.galyautdinova1704@gmail.com

**КАМАЛТДИНОВА ГУЛЬНАРА ЯДГАРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1193-7240; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: kgj69@mail.ru

**АСАДУЛЛИНА ГУЛЬНАРА ВЕНЕРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-2736-0041; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: asgunara@rambler.ru

**САМИГУЛЛИНА ЛИАНА ИСКАНДАРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: liana\_sam@inbox.ru

**РУСТЯМОВА ЗУЛЬФИЯ ЯВДАТОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-8353-0140; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: rzulfiya@yandex.ru

**САДИКОВА РЕГИНА ИЛЬГИЗОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: regina281210@yandex.ru

**ФРИД СВЕТАНА АРКАДЬЕВНА**, ORCID ID: 000-0003-0131-4266; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: valex69@mail.ru

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

**МУСИНА ФЛАРИСА САБИРЬЯНОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-0898-7052; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: musinaflarisa@mail.ru

**Реферат. Введение.** Больные псориазом имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В основе развития и прогрессирования этих нарушений лежит комплекс тесно взаимосвязанных факторов: традиционные кардиоваскулярные факторы риска, кардиоваскулярная токсичность некоторых противоревматических препаратов, прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов, и хроническое аутоиммунное воспаление, которое, по мнению многих исследователей, является ведущим патогенетическим механизмом атеросклеротического поражения сосудов. **Цель исследования** – оценка распространенности традиционных факторов риска, состояния липидного спектра крови и атеросклеротического ремоделирования периферических артерий у больных псориазом с артритом. **Материал и методы.** Проведено обследование 84 пациентов (41 женщина и 43 мужчин) в возрасте от 20 до 65 лет. Диагноз артрита устанавливался на основании критериев CASPAR. У пациентов оценивались традиционные факторы риска: АГ, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, СД, гиподинамия, дислипидемия; рассчитывался десятилетний суммарный коронарный риск по шкале SCORE. С целью диагностики субклинического атеросклероза пациентам выполнена ультразвуковая доплерография сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа. **Результаты и обсуждение.** Оценка факторов риска развития показала, что у всех больных псориазом с артритом встречались от одного до пяти факторов риска. Чаще встречались такие факторы риска как курение – у 50 (59,5%), АО – у 44 (52,4%), дислипидемия – у 48 (57,1%), артериальная гипертензия. У пациентов с длительным анамнезом заболевания отмечается более высокая распространенность факторов риска. По результатам расчета десятилетнего суммарного коронарного риска (по шкале SCORE) большинство пациентов относилось к группе низкого (46,4%) и умеренного риска (38%). Выявлена связь уровня суммарного коронарного риска с активностью артрита в группах больных с низким и умеренным риском. Среднее значение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии в группе больных псориазом с артритом было статистически значимо выше, чем у больных контрольной группы ( $p=0.0361$ ). **Заключение.** Выявлен повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных псориазом с артритом, большинство пациентов имеют

несколько факторов риска в разных соотношениях. По оценке риска по шкале SCORE установлено статистически значимое в группе пациентов с псориатическим артритом, коррелирующее с активностью заболевания. Выявлено наличие субклинического атеросклероза в виде статистически значимого увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. Все вышесказанное отражает актуальную на сегодняшний день проблему коморбидности псориаза, которая диктует персонализированный комплексный подход к терапии для подбора безопасной, адекватной терапии в отношении всех имеющихся заболеваний у конкретного пациента.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, сердечно-сосудистый риск, субклинический атеросклероз.

**Для ссылки:** Муталова Э.Г., Арсланова Р.М., Хисматуллина З.Р. [и др.]. Характеристика кардиоваскулярного риска у больных с псориатическим артритом // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.35–43. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).35-43.

## CHARACTERISTICS OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

**MUTALOVA ELVIRA G.**, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: emutalova@mail.ru

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

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

**NIGMATULLINA ALBINA E.**, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: albanigma@mail.ru

**GALYAUDINOVA VELENA R.**, ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; Assistant Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: velenagalyautdinova1704@gmail.com

**KAMALTDINOVA GULNARA J.**, ORCID ID: 0000-0002-1193-7240; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: kgj69@mail.ru

**ASADULLINA GULNARA V.**, ORCID ID: 0000-0003-2736-0041; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: asgulnara@rambler.ru

**SAMIGULLINA LIANA I.**, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: liana\_sam@inbox.ru

**RUSTYAMOVA ZULFIYA YA.**, ORCID ID: 0000-0002-8353-0140; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: rzulfiya@yandex.ru

**SADIKOVA REGINA I.**, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: regina281210@yandex.ru

**FRID SVETLANA A.**, ORCID ID: 000-0003-0131-4266; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: valex69@mail.ru

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

**MUSINA FLARISA S.**, ORCID ID: 0000-0002-0898-7052; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: musinaflarisa@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Patients with psoriatic arthritis are exposed to a higher risk of developing cardiovascular complications. Development and progression of these disorders are based on a complex of closely interrelated factors, such as traditional cardiovascular risk factors, cardiovascular toxicity of some antirheumatic drugs, primarily non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids, and chronic autoimmune inflammation, which, according to many researchers, is the leading pathogenetic mechanism of atherosclerotic vascular lesions. **The aim of the study** was to assess the prevalence of traditional risk factors, the state of the blood lipid spectrum, and atherosclerotic remodeling of peripheral arteries in patients with psoriatic arthritis. **Materials and Methods.** We examined 84 patients (41 women and 43 men) aged 20 to 65 years. Arthritis was diagnosed based on the CASPAR criteria. Patients were assessed regarding traditional risk factors, such as hypertension, obesity, smoking, aggravated family history of CVD, diabetes, physical inactivity, and dyslipidemia; ten-year total coronary risk was calculated using the SCORE scale. To diagnose subclinical atherosclerosis, the patients underwent Doppler ultrasound of the carotid arteries with an assessment of the intima-media complex thickness. **Results and Discussion.** Assessment of disease development risk factors showed that all patients with psoriatic arthritis had from one to five risk factors. More common risk factors were smoking in 50 (59.5 %) patients, AO in 44 (52.4 %), dyslipidemia in 48 (57.1 %), and arterial hypertension. Patients with a long history of the disease have a higher prevalence of risk factors. According to the results of calculating the ten-year total coronary risk (SCORE scale), most patients were in the group of low (46.4 %) and moderate (38 %) risk. An association was found between the level of total coronary risk and arthritis activity in groups of patients with low and

moderate risk. The average intima-media complex thickness of the common carotid artery in the group of patients with psoriatic arthritis was statistically significantly higher than in those in the control group ( $p=0.0361$ ). **Conclusions.** An increased risk of cardiovascular complications was found in patients with psoriatic arthritis, while most patients have several risk factors in various proportions. According to the risk assessment on the SCORE scale, it was found to be statistically significant in the group of patients with psoriatic arthritis, which correlates with disease activity. The presence of subclinical atherosclerosis was detected in form of a statistically significant increase in the intima-media complex thickness of the carotid arteries. All the above indicates the current problem of psoriasis comorbidity, which dictates a personalized comprehensive approach to therapy for the selection of safe and adequate therapy for all diseases diagnosed in an individual patient.

**Keywords:** psoriatic arthritis, cardiovascular risk, subclinical atherosclerosis.

**For reference:** Mutalova EG, Arslanova AM, Khismatullina ZR, et al. Characteristics of cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 35-43.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(1).35-43.

**Введение.** Псориаз (Пс) – хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, а также тяжелым прогрессирующим поражением периферических суставов, позвоночника, развитием широкого спектра внесуставных проявлений, вовлечением сердечно-сосудистой системы (ССС) и других внутренних органов [1]. Распространенность серонегативного артрита среди больных Пс колеблется в широких пределах – от 7 до 47% [2]. Известно, что больные псориазическим артритом (ПсА) имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в сравнении с общей популяцией [3]. По данным метаанализа, выполненного на основании 11 крупных исследований, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная заболеваемость была выше соответственно на 43 и 22% у пациентов с ПсА в сравнении с контрольной группой [3]. В исследовании О. Ahlehoff и соавт. [4] было выявлено, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность повышены у больных Пс и ПсА и сопоставимы с таковыми при сахарном диабете (СД). Развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных обусловлены высокой встречаемостью традиционных факторов риска (ТФР), таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, СД, гиподинамия, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез, метаболический синдром [5]. Согласно теории В.В. Davidovici и соавт. цитокины, синтезируемые локально при псориазическом поражении кожи, при попадании в системный кровоток могут оказывать провоспалительное воздействие на другие органы и ткани, вызывая системное воспаление [6]. Результаты ряда работ свидетельствуют о высокой частоте субклинических сердечно-сосудистых нарушений; у 45–75% больных ПсА наблюдаются дисфункция эндотелия, увеличение толщины комплекса интима–медиа (КИМ), диастолическая дисфункция левого желудочка, патология клапанного аппарата сердца [7]. В то же время отмечается достаточно низкая встречаемость при ПсА клинически манифестных ССО: ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), миокардита, перикардита – всего у 20–25% обследованных. Большинство авторов склоняются к тому, что высокий сердечно-сосудистый риск (КВР) при ПсА не может быть обусловлен только наличием

традиционных факторов риска (ФР) развития ССО, но и к мнению о мультифакториальном генезе поражения сердца при ПсА [8]. Данные, представленные в литературе последних лет, свидетельствуют о том, что в основе развития и прогрессирования различных сердечно-сосудистых нарушений при ПсА лежит комплекс тесно взаимосвязанных факторов: традиционные сердечно-сосудистые ФР, сердечно-сосудистая токсичность некоторых противоревматических препаратов, прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК), и хроническое аутоиммунное воспаление [9–11], которое, по мнению многих исследователей, является ведущим патогенетическим механизмом атеросклеротического поражения сосудов [12]. Известно, что эндотелий сосудов специфически реагирует на различные молекулярные сигналы, выполняет разнообразные функции: селективную, транспортную и барьерную, участвует в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе цитокинов, ангиогенезе, регулирует процессы свертывания и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммуновоспалительные процессы. В литературе немногочисленны сведения о функциональном состоянии эндотелия сосудов при Пс, особенно в случаях коморбидного течения, не сформулирована точка зрения относительно первичности нарушений функции эндотелия. Особенностью функционирования иммунной системы в коже и эндотелии сосудов является так называемый хоминг-эффект (эффект возврата), т.е. включение иммунного ответа в коже и эндотелии сосудов одновременно, вне зависимости от очага антигенного воздействия [13]. В то же время существуют исследования, показавшие, что у лиц с ПсА без сердечно-сосудистых ТФР и клинически очевидных ССО имеет место высокая распространенность субклинического атеросклероза в виде увеличения толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) [14]. Эти данные позволяют предположить, что пациенты с высоким уровнем маркеров воспаления, которые встречаются при тяжелых формах Пс и ПсА, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [3].

**Цель исследования** – оценка распространенности ТФР, состояния липидного спектра крови и атеросклеротического ремоделирования периферических артерий у больных ПсА. **Материал и методы.** В исследование было включено 84 пациента

(41 женщина и 43 мужчин) в возрасте от 20 до 65 лет, медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста составляли 48 [29; 62] лет. Длительность ПсА была больше 36 мес, длительности ПС – 66 [59; 98] мес, DAS – 4,8 [3,6; 6,0]. Диагноз ПсА устанавливался на основании критериев CASPAR [15]. Активность ПсА оценивалась по индексу DAS. Подсчет производили по формуле:  $DAS = 0,54 \cdot \sqrt{IP} + 0,065 \cdot (ЧПС) + 0,330 \cdot \ln(COЭ) + 0,0072 \cdot (OЗП)$ , где IP – индекс Ричи, ЧПС – число припухших суставов из 66, COЭ – скорость оседания эритроцитов (по Вестергрену), OЗП – оценка активности заболевания пациентом по визуальной аналоговой шкале в миллиметрах. Пороговые значения DAS для определения активности ПсА: высокая активность –  $DAS > 3,7$ , умеренная –  $3,7 \geq DAS > 2,4$ , низкая –  $DAS \leq 2,4$  [16]. Больные получали традиционную терапию с включением метотрексата, глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, антицитоклиновых препаратов.

У пациентов определялись следующие антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле [отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат ( $кг/м^2$ )]. Диагностика ожирения и определение его степени осуществлялись по ИМТ в соответствии с рекомендациями: ИМТ от 18,5 до 24,9  $кг/м^2$  расценивался как нормальный, от 25 до 29,9  $кг/м^2$  – как избыточная масса тела,  $> 30 кг/м^2$  – ожирение. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировалось при ОТ  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин. Из ТФР развития ССЗ оценивались такие как АГ, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, СД, гиподинамия, дислипидемия [повышение уровня общего холестерина (ОХС)  $> 5,0$  ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)  $> 3,0$  ммоль/л, триглицеридов (ТГ)  $> 1,7$  ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)  $< 1,2$  ммоль/л у женщин и  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин], и рассчитывался десятилетний суммарный коронарный риск по шкале SCORE, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013) [17]. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проведено с помощью портативной системы VPLab (Россия). Всем больным выполнялись клинические, биохимические анализы крови с оценкой липидного профиля стандартными методами. С целью диагностики субклинического атеросклероза пациентам выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сонных артерий (СА). Проявлением субклинического атеросклероза считали ТКИМ  $> 0,9$  мм. Критериями наличия атеросклеротической бляшки (АТБ) в СА являлось локальное увеличение ТКИМ СА более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или увеличения ТКИМ СА  $> 1,5$  мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [17]. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц (18 женщин и 12 мужчин), не имеющих ревматических заболеваний, средний возраст – 45 лет (34–66 лет). Результаты были обработаны с помощью программы Statistica. 10.0 (StatSoft Inc., США). Сравнительный анализ частоты клинических критериев осуществлялся с использо-

ванием точного критерия Фишера. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей], качественные данные – в виде абсолютных частот. Для оценки значимости различий между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** По результатам исследования умеренная активность ПсА выявлена у 34 (40,5%) и высокая – у 50 (59,5%) пациентов, медиана DAS – 4,8 [3,6; 6,0]. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в *таблице 1*.

Оценка ТФР развития ССЗ показала, что у всех больных ПсА встречалось от одного до пяти ТФР: один выявлен у 13 (15,5%), два – у 22 (26,2%), три – у 10 (11,9%), четыре – у 15 (17,9%), пять – у 24 (28,6%) человек. Чаще встречались: курение – у 50 (59,5%), АО – у 44 (52,4%), дислипидемия – у 48 (57,1%), АГ – у 40 (47,6%) человек; реже менопауза – у 18 (21,4%) и отягощенный семейный анамнез по ССЗ – у 22 (26,2%) человек (*рис. 1*). У пациентов с длительным анамнезом ПсА отмечается более высокая распространенность ТФР ССЗ, которые рассматриваются как причина развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии у данной категории больных [18].

Аналогичные результаты ранее получены в работах других исследователей [7 - 9, 19]. У больных ПсА в сочетании с АГ систолическое АД в среднем составило  $158,6 \pm 14,6$  мм рт. ст., диастолическое –  $98,6 \pm 8,9$  мм рт. ст. Высокая частота АГ, отмечавшаяся у наших пациентов с ПсА, подтверждается данными других исследователей [10] и позволяет предположить, что ПсА является независимым ФР развития АГ. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что у большинства пациентов с ПсА эпизоды повышения АД были впервые зафиксированы после дебюта ПсА. Более того, другие авторы [8, 10] показали, что факторами, которые наиболее тесно ассоциировались с развитием АГ у больных ПсА,

Таблица 1

**Клинико-лабораторная характеристика больных ПсА**

Table 1

**Clinical and laboratory characteristics of patients with PsA**

Показатели	ПсА (n=84)
Длительность ПсА, мес,	>36
Длительность Пс, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	66 [59; 98]
ЧБС, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [7; 16]
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [6; 12]
COЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	36,2 [28; 48]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	28,4 [12; 32]
IP, Me [25-й; 75-й перцентили]	18 [11; 30]
DAS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,8 [3,6; 6,0]
Активность ПсА, n (%): - умеренная - высокая	34 (40,5) 50 (59,5)
Нарушение липидного профиля, n (%)	54 (64,3)

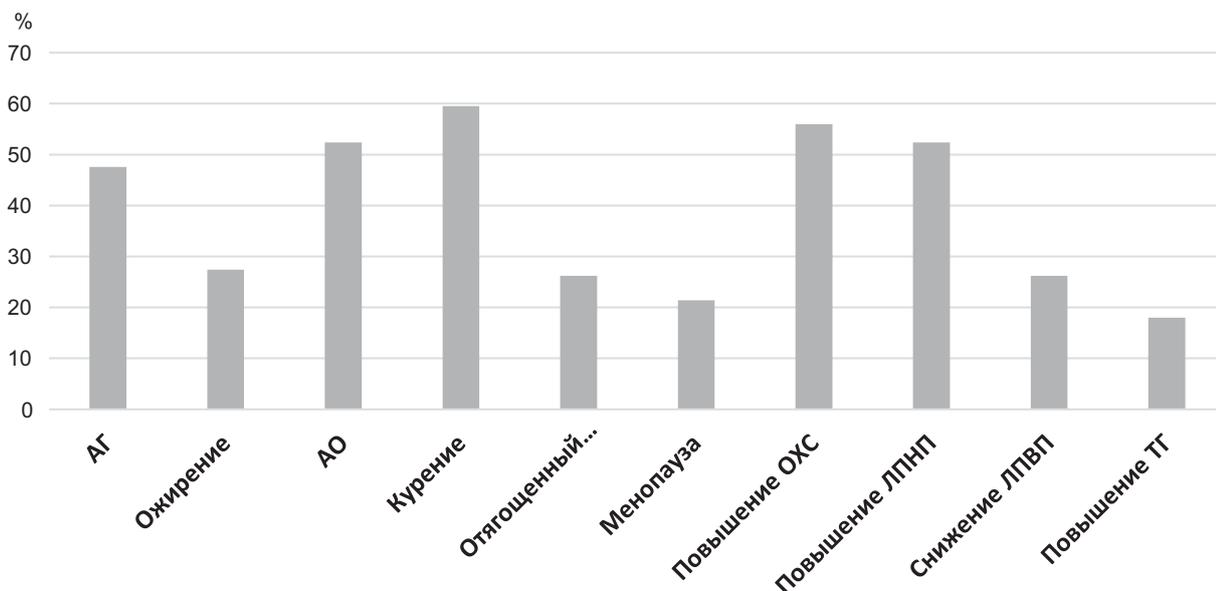


Рис. 1. Сравнительная частота традиционных факторов риска ССЗ у больных ПсА  
Fig.1. Comparative frequency of traditional CVD risk factors in PsA patients

являлись: возраст пациентов, длительный и бесконтрольный прием ГК и НПВП, наличие внесуставных проявлений заболевания, а также высокая активность воспалительного процесса по индексу DAS. Среди обследованных пациентов с ПсА, наряду с АГ, другим распространенным ФР развития ССО была ДЛП. Результаты анализа и оценки общепринятых параметров липидного профиля крови у пациентов с ПсА сопоставлены с аналогичными параметрами контрольной группы и представлены в *таблице 2*. При анализе липидного спектра крови у пациентов с ПсА нами и другими исследователями [20] установлено значимое увеличение концентрации ТГ, ИА и снижение уровня ХС ЛПВП. У пациентов с ПсА выявлены взаимосвязи между индексом DAS и уровнем ОХС ( $r=0,35$ ;  $p<0,05$ ) и между уровнем СРБ и ХС ЛПНП ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ), что согласуется с данными других исследований [21-23], а также взаимосвязи параметров липидного спектра крови с длительностью приема и кумулятивной дозой ГК, которые подтверждают положение о том, что си-

стемное воспаление и фармакотерапия РА и ПсА играют важную роль в формировании атерогенного профиля липидного спектра крови [7, 12, 24].

В качестве еще одного дислипидемического феномена при псориазе описывается понижение уровня холестерина ЛПВП. Поскольку источником ЛПВП плазмы крови являются частицы, образовавшиеся в печени, и прежде всего, непосредственно в кровотоке, из липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в процессе делипидирования последних, один из механизмов гипо-альфа-холестеринемии может быть связан с гипертриглицеридемией. У больных псориазом отмечается снижение концентрации ХС внутри обоих субклассов ЛПВП: ХС ЛПВП 2 – у 30% пациентов, ХС ЛПВП 3 – у 40%, и эти изменения сочетались с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. При псориазическом артрите уменьшение в плазме ХС ЛПВП 2 и ХС ЛПВП 3 по данным одних авторов не связано с изменением уровня триглицеридов (ТГ) и общего ХС [25], по данным других – сочетается с гиперхолестеринемией [26]. Большой метаанализ многочисленных исследований содержания липидов у больных псориазом привел к выводу, что уровень общего холестерина, наряду с ЛПНП и ЛПОНП, оказался значительно выше у больных псориазом по сравнению с контрольной группой, концентрация ЛПВП значительно снижается у пациентов с псориазом, а для аполипротеина А не выявлено значительных различий между пациентами и контрольной группой [27]. Одно исследование показало, что у пациентов с псориазом и дислипидемией наблюдается повышенная концентрация провоспалительных цитокинов IL-6, которая также прямо положительно коррелировала с общим холестерином и концентрацией ЛПНП, а также с соотношением ЛПНП/ЛПВП. Следовательно, более высокие концентрации этого интерлейкина могут указывать на возникновение дислипидемии у больных псориазом [28]. Установлено, что дли-

Таблица 2

Показатели липидного спектра в крови у пациентов с ПсА

Table 2

Blood lipid spectrum parameters in patients with PsA

Показатель	ПсА (n=84)	Контрольная группа (n=30)
ОХС, ммоль/л	6,5 ± 1,4	4,42 ± 0,3
ТГ, ммоль/л	1,65 ± 0,07*	0,51 ± 0,04
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9 ± 0,04	2,1 ± 0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,92 ± 0,04*	1,45 ± 0,03
Индекс атерогенности	5,8 ± 0,06*	3,1 ± 0,03

\*-  $p<0,05$ .

тельное повышение TNF $\alpha$  влияет на метаболизм липидов. TNF $\alpha$  стимулирует выработку мелких плотных ЛПНП и его окисленной формы и ингибирует выработку ЛПВП [29].

Большинство авторов отмечают при псориазе четкую тенденцию к гипертриглицеридемии, обусловленную накоплением в плазме крови ЛПОНП. Известно, что гипертриглицеридемия в 95% случаев обусловлена генетически, а в развитии псориаза генетическая компонента составляет около 70%, что подтверждает наличие генетических факторов, способствующих развитию гипертриглицеридемии и псориаза, общих для этих двух патологических состояний. Кроме того, известно, что основные системные противопсориазные средства способны вызывать гиперлипидемию как побочный эффект [30]. Таким образом, нарушения метаболизма липидов, а также белков и рецепторов, транспортирующих липиды, часто выявляются у больных псориазом. Больные псориазом чаще страдают гиперлипидемией и склонны к развитию атеросклероза и, следовательно, ССЗ. Кроме того, разные препараты, используемые в терапии псориаза, оказывают положительное или отрицательное влияние на липидный профиль; поэтому их нужно тщательно выбирать. С другой стороны, антигиперлипидемические препараты могут принести пользу не только в лечении дислипидемии, но и в улучшении состояния кожи.

По результатам расчета десятилетнего суммарного коронарного риска (по шкале SCORE) к группе низкого риска отнесено 39 (46,4%), умеренного – 32 (38%), высокого – 8 (9,6%), очень высокого – 5 (6%) больных (Рис. 2). Анализ связи между активностью ПсА и уровнем суммарного коронарного риска (по шкале SCORE) выявил достоверные различия в отношении больных с низким и умеренным риском ( $\chi^2 = 25.35$  и  $\chi^2 = 18.92$  соответственно). Так, при умеренной активности ПсА низкий коронарный риск встречался у 23 (67,6%), умеренный – у 7 (20,6%), высокий – у 4 (11,8%) больного. При высокой активности ПсА низкий коронарный риск встречался у 16

(32%), умеренный – у 25 (50%), высокий – у 4 (8%), очень высокий риск – у 5 (10%) пациента.

Обобщая результаты настоящего исследования, можно констатировать, что в основе развития ССО у больных ПсА лежат кумулятивный эффект и сложное взаимовлияние хронического системного аутоиммунного воспаления, традиционных кардиоваскулярных ФР, а также длительного и бесконтрольного приема НПВП и ГК, что предполагает многофакторный характер КВП при ПсА.

Результаты измерения величины ТКИМ общей сонной артерии показали, что в группе больных ПсА ТКИМ составила  $1,2 \pm 0,1$  мм. Средняя величина ТКИМ общей сонной артерии в контрольной группе составила  $0,9 \pm 0,1$  мм. Полученные результаты демонстрируют, что среднее значение ТКИМ общей сонной артерии в группе больных ПсА достоверно выше среднего значения ТКИМ общей сонной артерии у больных контрольной группы ( $p=0.0361$ ), что указывает на наличие скрытых, субклинических проявлений атеросклероза у больных ПсА (рисунки 3). У 23 (27,4%) больных увеличение ТКИМ сопровождалось наличием атеросклеротической бляшки, у 8 (9,5%) было только увеличение ТКИМ без бляшки. Выявлена корреляция показателя ТКИМ с уровнем ЛПНП ( $R=0,51$ ;  $p=0,0306$ ), ОХ ( $R=0,54$ ;  $p=0,0127$ ), систолического артериального давления ( $R=0,57$ ;  $p=0,0254$ ), наличием АО ( $R=0,61$ ;  $p=0,0013$ ). Также обнаружена обратная связь между уровнями ЛПВП и СРБ ( $R=-0,55$ ;  $p=0,0362$ ). По данным Kimhi et al., у пациентов с ПсА ТКИМ каротидных артерий больше, чем у здоровых людей [31]. Более того, ТКИМ при данной нозологии коррелирует с длительностью кожного и суставного поражения, вовлеченностью позвоночника, уровнем фибриногена. Показано, что ПсА является независимым фактором риска коронарного атеросклероза. По сравнению с группой контроля у пациентов с ПсА риск обнаружения нестабильной некальцифицированной бляшки был в 2 раза выше, риск обструктивного коронарного атеросклероза в 4 раза выше, а также был повы-

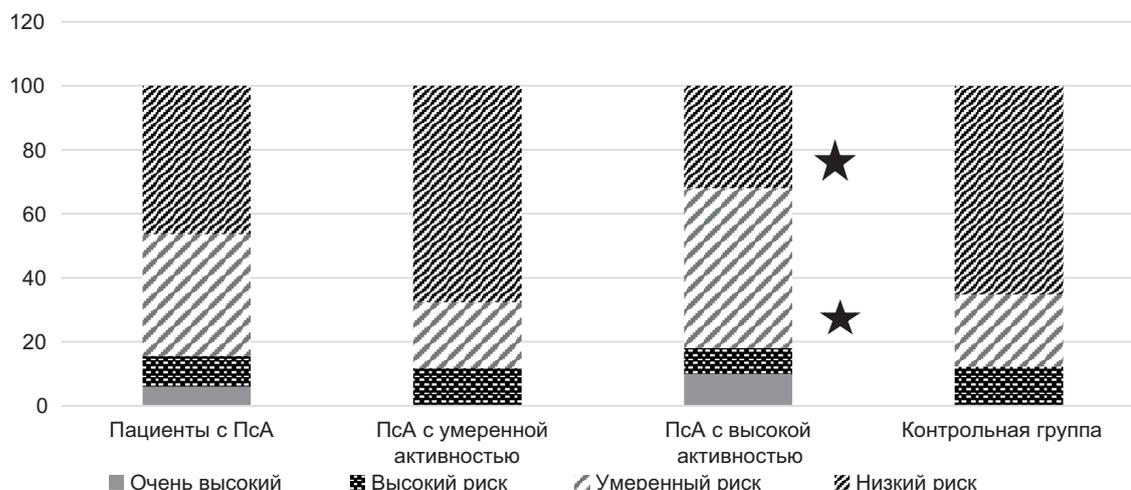


Рис. 2. Показатели суммарного кардиоваскулярного риска у пациентов с ПсА по шкале SCORE (\*- различия статистически значимы)

Fig. 2. Indicators of total cardiovascular risk in patients with PsA according to the SCORE scale (\* differences are statistically significant)

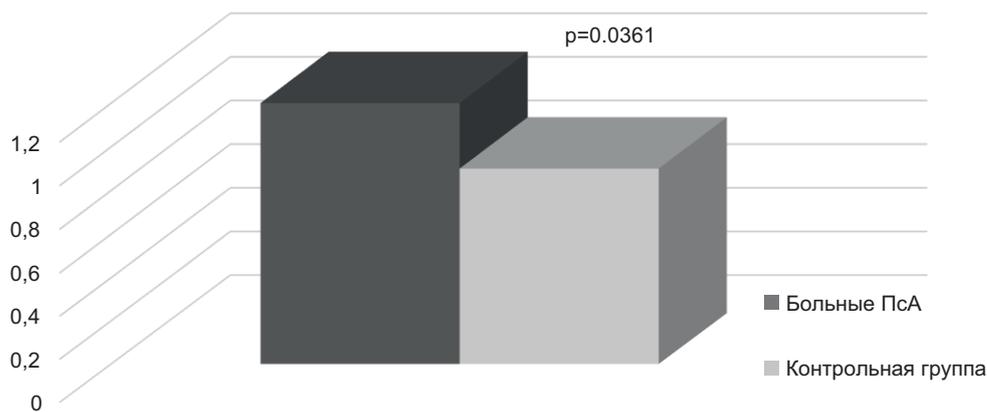


Рис. 3. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии в группах обследуемых лиц  
Fig. 3. Thickness of the intima-media complex of the common carotid artery in the groups patients examined

шен риск трехсосудистого коронарного поражения. Выраженность атеросклероза больше у пациентов с ПсА, чем у пациентов, имеющих только псориаз, что, вероятнее всего, связано с системным воспалением.

В настоящее время считается, что высокая сердечно-сосудистая заболеваемость у больных с ПсА и псориазом может быть связана с широкой распространенностью у этой категории больных метаболических отклонений, таких как дислипидемия и ожирение, что подтверждено результатами ряда исследований [32]. Наличие ассоциации показателей ТКИМ с ТФР развития ССЗ (компонентами МС) и длительностью ПсА позволяет предположить возможное влияние на процесс развития ССЗ у больных ПсА как традиционных ФР, так и длительности ПсА [5].

В ряде исследований было показано, что повышенный риск ССЗ при Пс может быть опосредован системным воспалением низкой степени [33] и кумулятивное воздействие системного воспаления может способствовать эндотелиальной дисфункции, повышению жесткости аорты, увеличению ТКИМ у пациентов с псориазом [34]. Valci et al. оценили развитие субклинического атеросклероза сонных и плечевых артерий у 43 пациентов с псориазом без факторов сердечно-сосудистого риска и 43 здоровых людей из контрольной группы и выявили, что у пациентов с псориазом средние значения ТКИМ были заметно выше в сонных артериях. Кроме того, поток-зависимая вазодилатация была значительно ниже по сравнению с контрольной группой ( $13,36 \pm 6,39$  мм против  $19,60 \pm 11,23$  мм,  $p = 0,002$ ). Это показывает взаимосвязь между псориазом и субклиническим поражением сосудов, по-видимому, не связанную с традиционными факторами риска [34].

**Заключение.** Таким образом, в нашем исследовании выявлено, что больные ПсА имеют повышенный риск ССО, который зависит не только от влияния традиционных факторов риска. Этот повышенный риск ССО позволяет предположить, что псориаз сам по себе является независимым фактором риска развития ССЗ. Большинство пациентов имеют несколько факторов риска ССЗ в разных соотношениях. По оценке риска по шкале SCORE выявлено

статистически значимое повышение риска в группе пациентов с ПсА, коррелирующее с активностью заболевания. Также установлено наличие субклинического атеросклероза в виде статистически значимого увеличения ТКИМ каротидных артерий. Все вышесказанное отражает актуальную на сегодняшний день проблему коморбидности ПсА, при которой существующие у пациентов с ПсА заболевания сердечно-сосудистой системы и многочисленные риски ее развития диктуют персонализированный комплексный подход к терапии для подбора безопасной, адекватной терапии в отношении всех имеющихся заболеваний у конкретного пациента.

**Прозрачность исследования.** Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76 (3): 377–390. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
2. Mallibris L, Granath F, Hamsten A, et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54 (4): 614–621. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.11.1079. Epub 2006 Jan 19
3. Polachek A, Touma Z, Anderson M, et al. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69 (1): 67–74. DOI: 10.1002/acr.22926
4. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2011; 270 (2): 147–57. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02310.x
5. Маркелова Е.И., Коротаева Т.В., Новикова Д.С. [и др.]. Распространенность метаболического синдрома у больных псориазом с артритом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (Прил. 1). – С.20–25. [Markelova EI, Korotaeva TV, Novikova DS, et

- al. Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma u bol'nyh psoriaticheskim artritom: ego svyaz' s vospaleniem i subklinicheskim aterosklerozom [Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: Its association with inflammation and subclinical atherosclerosis]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]*. 2016; 54 (Suppl 1): 20–24. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-1S-20-24
6. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010; 130 (7): 1785–1796. DOI: 10.1038/jid.2010.103
  7. Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Коротаева Т.В. [и др.]. Распространенность традиционных кардиоваскулярных факторов риска, субклинического атеросклероза сонных артерий, коронарного кальциноза у пациентов с ранним псориатическим артритом (исследование РЕМАРКА) // *Научно-практическая ревматология*. – 2018. – № 56 (1). – С.184–188. [Markelova EI, Novikova DS, Korotaeva TV, et al. Rasprostranennost' traditsionnyh kardiovaskulyarnykh faktorov riska, subklinicheskogo ateroskleroza sonnykh arterij, koronarnogo kal'cinoza u pacientov s rannim psoriaticheskim artritom (issledovanie REMARKA) [The prevalence of traditional cardiovascular risk factors, subclinical carotid atherosclerosis, coronary artery calcification in patients with early psoriatic arthritis (a REMARCA study)]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]*. 2018; 56 (2): 184–188. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-184-188
  8. Баткаева Н.В., Коротаева Т.В., Баткаев Э.А. Структура кардиоваскулярной коморбидности у больных с тяжелыми формами псориаза: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты // *Научно-практическая ревматология*. – 2017. – №55, вып. 5. – С.493–499. [Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. Struktura kardiovaskulyarnoj komorbidnosti u bol'nykh s tyazhelymi formami psoriaza: dannye retrospektivnogo analiza gospi'tal'noj kogorty [The pattern of cardiovascular comorbidity in patients with severe forms of psoriasis: Data of retrospective analysis of a hospital cohort]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]*. 2017; 55 (5): 493–499. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-493-499
  9. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лебединская О.А. [и др.]. Кардиоваскулярная заболеваемость и смертность при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите – результаты одноцентрового четырехлетнего наблюдения // *Практическая медицина*. – 2015. – № 3, вып.88. – С.123–129. [Gajdukova IZ, Rebrov AP, Lebedinskaya OA, et al. Kardiovaskulyarnaya zaboлеваemost' i smertnost' pri ankiloziruyushchem spondilite i psoriaticheskom artrite – rezul'taty odnocentrovogo chetyrekhletnego nablyudeniya [Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis are the results of a one-center four-year observation]. *Prakticheskaja Medicina [Practical medicine]*. 2015; 3 (88): 123–129. (In Russ.).
  10. Каратеев А.Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами // *Современная ревматология*. – 2018. – № 12, вып. (2). – С.64–72. [Karateev AE. Destabilizaciya arterial'noj gipertenzii kak oslozhnenie terapii nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami [Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem]. *Sovremennaya Revmatologiya [Modern Rheumatology Journal]*. 2018; 12 (2): 64–72. (In Russ.). DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-64-72
  11. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Солоденкова К.С., Осадчук М.А. Кардиоваскулярный риск и воспалительные поражения суставов // *Вестник ВолгГМУ*. – 2017. – № 1, вып.61. – С.3–9. [Babaeva AR, Kalinina EV, Solodenkova KS, Osadchuk MA. Kardiovaskulyarnyj risk i vospalitel'nye porazheniya sustavov [Cardiovascular risk and inflammatory joint disease]. *Vestnik VolgSMU [Bulletin of VolgSMU]*. 2017; 1 (61): 3-9. (In Russ.).
  12. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии // *Научно-практическая ревматология*. – 2017. – № 55, вып.5. – С.465–473. [Nasonov EL. Protivovospalitel'naya terapiya ateroskleroza – vklad i uroki revmatologii [Anti-inflammatory therapy of atherosclerosis – contributions and lessons of rheumatology]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]*. 2017; 55 (5): 465–473. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-465-473
  13. Катунина О.Р., Резайкина А.В. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах // *Вестник дерматол. и венерол.* – 2009. – № 2. – С.39–49. [Katunina OR, Rezejkina AV. Sovremennye predstavleniya ob uchastii kozhi v immunnykh processah [Modern ideas about the participation of the skin in immune processes]. *Vestnik dermatologii i venerologii [Bulletin of Dermatology and Venereology]*. 2009; 2: 39–49. (In Russ.).
  14. Contessa C, Ramonda R, Lo Nigro A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis: a case-control study. Preliminary data. *Reumatismo*. 2009; 61 (4): 298–305. DOI: 10.4081/reumatismo.2009.298
  15. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *J Rheumatol*. 2008; 35, вып.10: 2069–2070.
  16. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (1): 48–53. DOI: 10.1136/ard.2008.102053
  17. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Комитет экспертов РКО // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011. – № 10, вып.6, прил. 2. – С.1–64. [Nacional'nye rekomendacii po kardiovaskulyarnoj profilaktike: Komitet ekspertov RKO [National recommendations for cardiovascular prophylaxis: Committee of experts of the Russian Cardiological Society]. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2011; 10 (6, Suppl 2): 1–64. (In Russ.).
  18. Ernste FC, Sanchez-Menendez M, Wilton KM, et al. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67 (7): 1015–1021. DOI: 10.1002/acr.22536
  19. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Новикова Д.С. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях // *Терапевтический архив*. – 2016. – № 5. – С. 4–12. [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Serdechno-sosudistaya patologiya pri revmaticheskikh zabolevaniyah [Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis]. *Terapevticheskij Arkhiv [Therapeutic archive]*. 2016; 5: 4–12. (In Russ.).
  20. Miao C, Lic J, Lia Y, Zhang X. Obesity and dyslipidemia in patients with psoriasis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (31): e16323. DOI: 10.1097/MD.00000000000016323
  21. Bucci M, Tana C, Giamberardino MA, et al. Lp(a) and cardiovascular risk: investigating the hidden side of the moon. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016; 26: 980–986. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.07.004
  22. Баткаева И.В., Баткаев Э.А., Гитинова М.М. [и др.]. Особенности заболеваний сердечно-сосудистой

- системы у больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза // Вестник РУДН. – 2018. – № 1, вып. 22. – С.92–101. [Batkaeva IV, Batkaev EA, Gitinova MM, et al. Osobennosti zaboolevanij serdechno–sosudistoj sistemy u bol'nyh tyazhelymi i srednetyazhelymi formami psoriaza [Features of cardiovascular diseases in patients with severe and medium–severe forms of psoriasis]. Vestnik RUDN [Bulletin of RUDN University]. 2018; 1 (22): 92–101. (In Russ.)].
23. Коротаева Т.В., Новикова А.С., Логинова Е.Ю. Риск развития сердечно–сосудистых заболеваний у больных псориазом с артритами // Терапевтический архив. – 2016. – № 5. – С.102–106. [Korotaeva TV, Novikova AS, Loginova EYu. Risk razvitiya serdechno–sosudistykh zaboolevanij u bol'nyh psoriaticheskim artritom [Risk of cardiovascular disease in psoriatic arthritis patients]. Terapevticheskiy Arkhiv [Therapeutic archive]. 2016; 5: 102–106. (In Russ.)].
24. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheum.* 2015; 67 (6): 1449–1455. DOI: 10.1002/art.39098
25. Pietrzak J, Chodorowska G. Psoriasis and serum lipid abnormalities. *Dermatol Ther.* 2010; 23 (2): 160–73. DOI: 10.1111/j.1529–8019.2010.01311.x
26. Nemat H, Khodarahmi R, Rahmani A, et al. Serum lipid profile in psoriatic patients: correlation between vascular adhesion protein 1 and lipoprotein (a). *Cell Biochem Funct.* 2013; 31 (1): 36–40. DOI: 10.1002/cbf.2857
27. Ramezani M, Zavattaro E, Sadeghi M. Evaluation of serum lipid, lipoprotein, and apolipoprotein levels in psoriatic patients: A systematic review and meta–analysis of case–control studies. *Adv. Dermatol. Allergol.* 2019; 36: 692–702. DOI: 10.5114/ada.2019.91420
28. Pietrzak A, Chabros P, Grywalska E, et al. Serum concentration of interleukin 6 is related to inflammation and dyslipidemia in patients with psoriasis. *Adv Dermatol Allergol.* 2020; 37: 41–45. DOI: 10.5114/ada.2018.78028
29. Shih CM, Chen CC, Chu CK, et al. The Roles of Lipoprotein in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020; 2: 859. DOI: 10.3390/ijms21030859
30. Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Psoriasis and cardiometabolic disorders. *Dermatol Rev.* 2020; 107: 508–520. DOI: 10.5114/dr.2020.103887
31. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2007; 36 (4): 203–209. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.09.001
32. Lluís Puig. Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Mol Sci.* 2017; 19 (1): 58. DOI: 10.3390/ijms19010058
33. Boehncke WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: Causes and consequences. *Front Immunol.* 2018; 9: 579. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00579
34. Balci DD, Balci A, Karazincir S, et al. Increased carotid artery intima–media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2009; 23: 1–113. DOI: 10.1111/j.1468–3083.2008.02936.x

## МОДИФИКАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

**ПОДОБЕД ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-6644-6054; научный сотрудник отдела клинической геронтологии, АНО Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 116, стр. 1. Тел. 8-969-086-86-87. E-mail: i89690868687@yandex.ru

**ЛОКИНСКАЯ ЛИЛИЯ СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5179-70-86; аспирант кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85. Тел.: 8-910-361-95-15. E-mail: lokinskaya@rambler.ru

**АЛЕХИНА АННА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6202-9525; аспирант кафедры физической и реабилитационной медицины, гериатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Тел.: 8-473-722-25-73. E-mail: alechinaannaalex@gmail.com

**ОСИПОВ КИРИЛЛ ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-5110-8009; заведующий отделением дневного стационара при КВЗ III уровня, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, Россия, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 15. Тел.: 8-906-086-67-31. E-mail: dr-osi@yandex.ru

**ЛЕНКИН СЕРГЕЙ ГЕННАДЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-6094-9221; канд. мед. наук, врач уролог, врач дерматовенеролог ООО «Платный КВД», Россия, 105064, Москва, Большой Казенный переулочок 8, строение 2. Тел.: 8-919-771-07-09. E-mail: gippocratus@mail.ru

**ПОНОМАРЕВ АЛЕКСЕЙ СЕРГЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-2830-0334; канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. Тел.: 8-912-605-37-52. E-mail: alekseosokin@yandex.ru

**ФОМЧЕНКОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0009-0003-0989-7686; главный врач клиники GEN87, Россия, 600017, Владимир, ул. Горького, д. 27. Тел.: 8-492-247-40-27. E-mail: foma.n1973@yandex.ru

**Реферат. Введение.** Широко известно, что синдром старческой астении негативно влияет на прогноз пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Данный синдром приводит к повышению кратности госпитализаций, затрудняет оптимизацию лечения и увеличивает летальность пациентов. Требуется модифицировать тактику ведения больных с хронической сердечной недостаточностью, дополнив ее коррекцией гериатрических синдромов. **Цель исследования** – оптимизировать тактику ведения пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и синдромом старческой астении. **Материал и методы.** В исследование включено 52 пациента с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и старческой астенией тяжелой или терминальной степени. Пациенты распределены на 2 группы: 1-я - 27 человек, к которым в течение 7 суток применена стандартная тактика ведения в отделении реанимации и интенсивной терапии. 2-я - 25 человек у которых стандартная тактика дополнена коррекцией гериатрического статуса. **Результаты и обсуждение.** Достоверных межгрупповых различий по летальности не выявлено ( $p=0,17$ ). К 7 суткам наблюдения группы были сопоставимы по числу лиц, имеющих синдром мальнутриции ( $p=0,73$ ). Пациенты были сопоставимы по стадии пролежней, а также наличию инфекционных осложнений ( $p = 1,0$ ). Частота тромбозомболических осложнений в исследуемой выборке составила 5,7%. **Заключение.** Разработанные комплексные мероприятия могут быть рассмотрены в качестве тактики улучшения долгосрочного прогноза у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и синдромом старческой астении, несмотря на отсутствие достоверного улучшения кратковременных исходов.

**Ключевые слова:** старческая астения, хроническая сердечная недостаточность, комплексная тактика, летальность.

**Для ссылки:** И.В. Подобед, Л.С. Локинская, А.В. Алехина [и др.]. Модификация тактики ведения пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности при синдроме старческой астении // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.44–52. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).44-52.

## DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE MANAGEMENT MODIFICATIONS FOR PATIENTS WITH FRAILITY

**PODOBED IVAN V.**, ORCID ID: 0000-0001-6644-6054; Researcher at the Department of Clinical Gerontology, ANCO Scientific Research Medical Center “Gerontologiya” (Gerontology), 116 Volokolamskoe highway, Bldg. 1, 125371 Moscow, Russia. Tel.: +7-969-086-86-87. E-mail: i89690868687@yandex.ru

**LOKINSKAYA LILIYA S.**, ORCID ID: 0000-0002-5179-70-86; Postgraduate Student at the Department of Healthcare Management and Public Health, Institute of Medicine, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., 308015 Belgorod, Russia. Tel.: +7-910-361-95-15. E-mail: lokinskaya@rambler.ru

**ALEHINA ANNA V.**, ORCID ID: 0000-0002-6202-9525; Postgraduate Student at the Department of Physical and Rehabilitation Medicine & Geriatrics, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, 10 Studencheskaya str., 394036 Voronezh, Russia. Tel.: +7-473-722-25-73. E-mail: alechinaannaalex@gmail.com

**OSIPOV KIRILL V.**, ORCID ID: 0000-0002-5110-8009; the head of department day hospital at the complex medical health center III level, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, 15 Gamaleya street, 123098 Moscow, Russia. Tel.: +7-906-086-67-31. E-mail: dr-osi@yandex.ru

**LENKIN SERGEY G.**, ORCID ID: 0000-0002-6094-9221; Cand. sc. med., Urologist and Dermatologist/Venereologist at Platny KVD (For-Profit Clinic for Dermatology/Venereology), 8 Bolshoy Kazenny Lane, Bldg. 2, 105064 Moscow, Russia. Tel.: +7-919-771-07-09. E-mail: gippocratus@mail.ru

**PONOMAREV ALEXEY S.**, ORCID ID: 0000-0002-2830-0334; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Anatomy, Ural State Medical University, 3 Repin str., 620028 Ekaterinburg, Russia. Tel.: +7-912-605-37-52. E-mail: alekseosokin@yandex.ru

**FOMCHENKOVA NATAL'YA V.**, ORCID ID: 0009-0003-0989-7686; Chief Physician, Clinic GEN87, 27 Gorkogo str., 600017 Vladimir, Russia. Tel.: +7-492-247-40-27. E-mail: foma.n1973@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** Frailty affects the prognosis of patients suffering from chronic heart failure. This syndrome increases the frequency of hospitalizations, complicates treatment, and increases the patients' lethality. Managing patients with chronic heart failure requires some strategic modifications, namely, such management should be supplemented with the procedures aimed at correcting geriatric syndromes. **Aim.** Optimization of management tactics patients with chronic heart failure and frailty syndrome. **Materials and Methods.** The study included 52 patients with decompensated chronic heart failure and severe or terminal frailty. Patients were divided into 2 groups: 27 people in group 1, where patients were managed in a standard manner for 7 days, and 25 people in group 2 where integrated management was used. **Results and Discussion.** Patients of the two groups were comparable in lethality ( $p=0.17$ ). By the 7<sup>th</sup> day of observation, the groups were comparable in terms of the number of persons with malnutrition syndrome ( $p=0.73$ ). The patients were comparable in terms of the pressure ulcer stages and of the presence of infectious complications ( $p = 1.0$ ). The frequency of thromboembolic complications in the study sample was 5.7%. **Conclusions.** Integrated management may be considered to improve long-term prognosis for the decompensated chronic heart failure patients with frailty, despite the lack of improvement in short-term outcomes.

**Keywords:** frailty, chronic heart failure, integrated patient management, lethality.

**For reference:** Podobed IV, Lokinskaya LS, Alehina AV, Osipov KV, Lenkin SG, Ponomarev AS, Fomchenkova NV. Decompensated chronic heart failure management modifications for patients with frailty. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(1): 44-52. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).44-52.

**Введение.** С увеличением продолжительности жизни возросла актуальность возраст-ассоциированных проблем пожилых людей [1]. Особенностью лиц пожилого и старческого возраста является наличие коморбидности, полипрагмазии, а также множественных гериатрических синдромов, приводящих к снижению качества жизни, развитию функциональной зависимости и увеличению смертности. Одним из наиболее распространенных гериатрических синдромов является старческая астения, представляющая характеристику состояния здоровья лиц старших возрастных групп, которая отражает потребность в уходе [2, 3].

Широко известно, что среди пациентов старших возрастных групп, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), встречаемость синдрома старческой астении выше, чем у населения в целом. По данным отдельных авторов данный синдром выявляется у 45% пациентов с ХСН [4, 5]. Отдельного внимания заслуживает проблема декомпенсации ХСН. В популяции пожилого населения декомпенсация ХСН занимает лидирующую позицию в структуре причин госпитализации в лечебные учреждения. В Российской Федерации однолетняя смертность при декомпенсации ХСН достигает 43%. Следует отметить, что каждая последующая госпитализация ещё больше увеличивает риск неблагоприятного исхода. В течение 3 месяцев после выписки из лечебного учреждения, повторно госпитализируется 31% больных [6].

В настоящее время четко установлено негативное влияние старческой астении на прогноз ХСН. Наличие старческой астении ускоряет прогрессирование ХСН, а также увеличивает риск неблагоприятного исхода. Кроме того, старческая астения существенно ограничивает медикаментозные и хирургические возможности лечения ХСН [6, 7].

Несмотря на значимую прогностическую роль гериатрических синдромов, тактика ведения больных с декомпенсацией ХСН в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) часто ограничивается респираторной поддержкой и коррекцией медикаментозной терапии. В связи с вышеизложенным представляется актуальным вопрос совершенствования подходов к ведению больных с позиции течения заболевания и прогнозирования исхода.

**Цель исследования.** Оптимизировать тактику ведения пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и синдромом старческой астении.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе отделения кардиореанимации Федерального государственного бюджетного учреждения Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации. Исследовано 52 пациента с декомпенсацией ХСН и синдромом старческой астении тяжелой или терминальной степени в возрасте от 45 до 95 лет. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа состояла из 27 человек, для которых реализована стандартная тактика ведения в ОРИТ, в течение 7 суток. 2-я группа включала 25 человек тактика ведения которых предусматривала сочетание стандартных мероприятий и коррекции гериатрического статуса, в течение 7 суток.

Стандартная тактика ведения пациентов с декомпенсацией ХСН включала в себя мероприятия в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества [8]. Целями лечения пациентов в ОРИТ выступали: уменьшение выраженности явлений недостаточности кровообращения, коррекция гипоксемии, предупреждение тромбоэмболических осложнений (ТЭО). У пациентов, имеющих значение сатурации

крови <90% по данным пульсовой оксиметрии или парциальное давление кислорода артериальной крови <60 мм рт.ст. проводилась оксигенотерапия. При наличии усиленной работы дыхательной мускулатуры (частота дыхательных движений >25 в мин), признаков отека легких проводилась неинвазивная искусственная вентиляция легких. Пациентам с признаками гиперволемии, не имеющим выраженной артериальной гипотонии и признаков гипоперфузии проводилось внутривенное введение петлевых диуретиков (доза и алгоритм введения подбирались индивидуально). У больных с отсутствием выраженной задержки жидкости и остро возникшим перераспределением крови проводилось внутривенное введение периферических вазодилататоров (доза и алгоритм введения подбирались индивидуально). Пациентам с декомпенсацией ХСН и фибрилляцией или трепетанием предсердий с частотой сердечных сокращений >110 в мин для устранения тахисистолии и при отсутствии гипотонии внутривенно вводились бета адреноблокаторы (доза и алгоритм введения подбирались индивидуально). Пациентам, имеющим фибрилляцию или трепетание предсердий, проводилась антикоагулянтная терапия. Дозы антикоагулянтных препаратов корректировались в соответствии с возрастом, массой тела, а также значением скорости клубочковой фильтрации. Больным, находящимся на терапии варфарином при поступлении в ОРИТ, определялся уровень международного нормализованного отношения. При получении целевых значений международного нормализованного отношения терапия варфарином была продолжена в ранее получаемой дозе. В случае отсутствия целевых значений, доза варфарина корректировалась и дополнялась совместным назначением эноксапарина натрия до получения целевых значений международного нормализованного отношения. У больных с декомпенсацией ХСН и уровнем систолического артериального давления < 90 мм рт.ст. производилась отмена лекарственных средств следующих групп: бета адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II типа, ингибитор натрийзависимого переносчика 2-го типа, а также комбинации антагониста рецепторов ангиотензина II типа и ингибитора неприлизина. Возобновление медикаментозной терапии ХСН препаратами вышеуказанных групп производилось после стабилизации гемодинамики (систолическое артериальное давление >100 мм рт.ст., отсутствие необходимости в парентеральном введении кардиотонических и вазопрессорных препаратов). Пациентам с доказанной по данным эхокардиографии систолической дисфункцией левого желудочка и артериальной гипотонией (систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст.), а также отсутствием гиповолемии рассматривалось кратковременное внутривенное введение кардиотонических препаратов (добутамин с начальной скоростью введения 2 мкг/кг/мин). У лиц с наличием резистентного отека в сочетании с метаболическим

алкалозом, к терапии добавлялся ацетазоламид в дозе 250 мг 1 раз в сут. в течение 3 суток.

Профилактика ТЭО осуществлялась в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений [9]. Каждому больному, госпитализированному в ОРИТ, производился расчет риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей или тромбозомболии легочной артерии по шкале Padua. Количество баллов менее 4 указывало на низкий риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбозомболии легочной артерии. Наличие 4 и более баллов свидетельствовало о высоком риске и требовало проведения активного поиска тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Всем пациентам, имеющим высокий риск по шкале Padua в первые сутки пребывания в ОРИТ, выполнялось ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. При отсутствии признаков тромбоза и отсутствии показаний для длительного приема антикоагулянтов пациентам назначалась антикоагулянтная терапия в профилактической дозе. При верификации тромбоза глубоких вен нижних конечностей использовалось сочетание механических способов лечения (компрессионный трикотаж до уровня паховых складок) и антикоагулянтной терапии в лечебной дозе. У лиц, имеющих показания к длительному приему антикоагулянтов, производилась коррекция дозы препарата. В качестве ТЭО обозначено развитие тромбозомболии легочной артерии. При появлении клинических и эхокардиографических признаков тромбозомболии легочной артерии, в период пребывания в ОРИТ, пациентам дополнительно выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием легочной артерии.

Каждому пациенту, госпитализированному в ОРИТ, выполнялся ежедневный мониторинг витальных функций, массы тела и расчет гидробаланса. Лабораторный мониторинг включал в себя оценку общего клинического анализа крови, кислотно-основного состояния артериальной крови, уровня креатинина, мочевины, калия, натрия и хлора. Пациентам, получающим терапию варфарином производился ежедневный контроль международного нормализованного отношения.

Комплексная тактика ведения пациентов с декомпенсацией ХСН представляла собой сочетание стандартной тактики ведения больных и коррекции отдельных гериатрических синдромов. Коррекция компонентов гериатрического статуса пациентов с декомпенсацией ХСН состояла из двух частей (рисунки 1). Первая часть предполагала акцентировать усилия на выполнении противопролежневых мероприятий, а также профилактике ТЭО. Противопролежневые мероприятия проводились в соответствии с приказом № 2089-СТ от 30.11.2015 г. «Об утверждении Национального стандарта ГОСТ Р 56819-2015 Надлежащая медицинская профилактика. Определение стадии пролежней проводилось в соответствии с классификацией Европейской кон-

сультативной группы по пролежням [10]. Включенные в исследование пациенты имели пролежни I-II стадии без признаков инфекционных осложнений. Данный аспект позволил избежать хирургического лечения и сконцентрироваться на профилактике прогрессирования, предупреждении инфицирования пролежней, а также их консервативном лечении. Профилактика образования и прогрессирования пролежневой травмы, достигалась за счет тщательного контроля за положением пациента в кровати и применения противопролежневых систем. С целью снижения воздействия повреждающих факторов смена положения тела пациента производилась каждые 2 часа. Противопролежневые матрасы, оснащенные системой регулируемого давления, позволяли снизить избыточную компрессию в местах формирования пролежней. Для предупреждения инфицирования пролежней каждые 2 часа выполнялась оценка влажности кожи. При необходимости избыточная влажность или сухость кожных покровов корректировались. Мытье кожных покровов осуществлялось при помощи средств, оказывающих минимальное механическое воздействие. Лечение пролежней включало в себя локальные мероприятия (местная обработка растворами не обладающими ионообменными свойствами, использование прозрачных пленочных повязок с клеящейся поверхностью), нутритивную поддержку с обеспечением белка в объеме не менее 1-1,4 г/кг/сут и добавления в рацион пациента витаминов групп А, Е, С, а также микроэлемента цинка. С целью устранения кожного зуда пациентам проводилась антигистаминная терапия [11], [12]. Алгоритмы профилактики ТЭО соответствовали принципам, изложенным в стандартной тактике ведения больных [9].

Вторая часть разработанной тактики предусматривала коррекцию синдрома мальнутриции. Перед началом нутритивной поддержки производилась оценка наличия дисфагии. По результатам Йельского протокола оценки глотания определялась степень дисфагии в соответствии со шкалой Bowm [13]. При отсутствии дисфагии, либо наличии 1-3 степени проводилось пероральное питание. Пациентам имеющим дисфагию 4 степени устанавливался назогастральный зонд. Уровень основного обмена определялся по уравнению Харриса-Бенедикта. В качестве питательной смеси использовался Нутризон Эдванст Кубизон позволяющий компенсировать потребность в белке, витаминах и микроэлементах [10]. У пациентов, имеющих высокий риск развития рефидинг-синдрома, схема проведения нутритивной поддержки была скорректирована. В течение 1 суток больные получали «нутритивную дозу» энтерального питания из расчета 10 мл/час. Со 2 суток скорость введения увеличивалась до 30 мл/час, с оценкой степени усвоения энтерального питания каждые 4 часа. Остаточный объем более 250 мл, предполагал добавление к терапии метоклопрамида в дозе 10 мг внутривенно каждые 8 часов. После достижения стабильных показателей остаточного объема не превышающих 200-250 мл в течение 2-3 суток аспирационные пробы прекращались. При адекватном усвоении энтерального питания с 5 суток рассматривалась возможность перевода пациента на «нутритивную дозу». Для каждого больного выполнялись мероприятия по минимизации риска аспирации: включающие возвышенное положение головы (на 30 градусов) и отказ от болюсного введения питания. При появлении констипации к терапии добавлялся тримебутин, доза которого

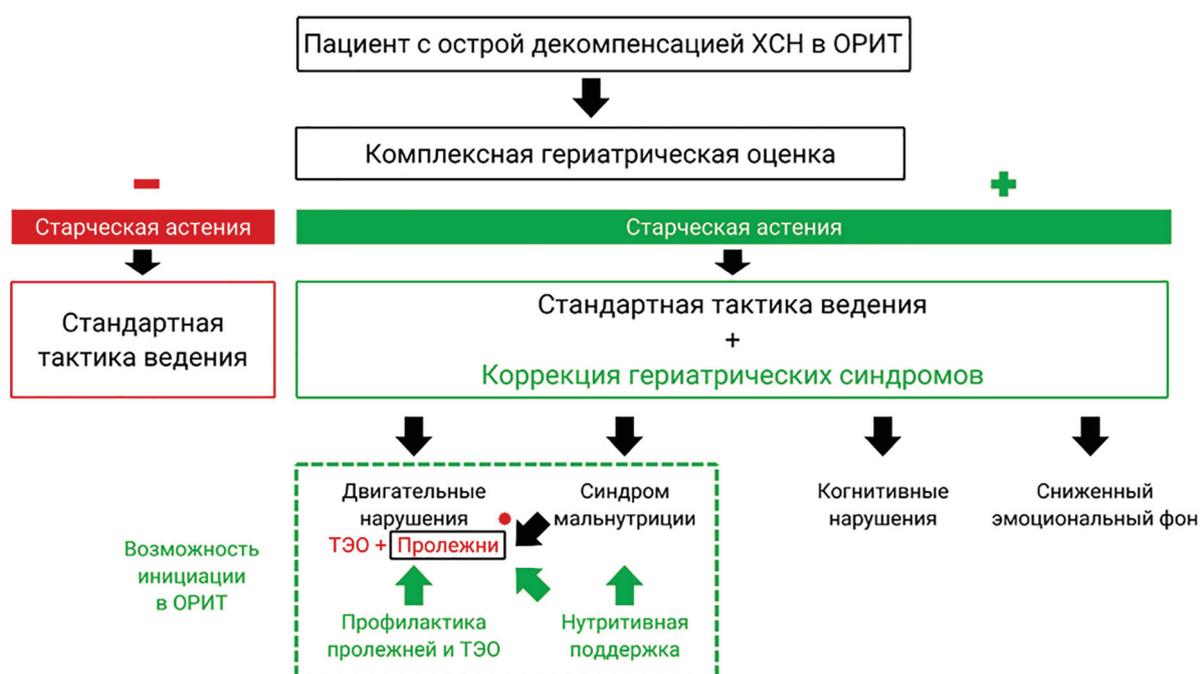


Рис 1. Тактика ведения пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности  
Fig. 1. Management of patients with decompensated chronic heart failure

подбиралась индивидуально. До инициации нутритивной поддержки каждому пациенту проводилось определение общего клинического анализа крови, натрия, калия, хлора, магния, фосфатов, кальция, а также креатинина и мочевины плазмы крови. Контроль гликемии осуществлялся с интервалом 4-6 часов. Дальнейший мониторинг включал в себя ежедневную оценку уровня натрия, калия, хлора и креатинина плазмы крови. У пациентов высокого риска рефининг-синдрома дополнительно определялась концентрация магния и фосфатов. Оценка липидного профиля и уровня трансаминаз производилась с интервалом 1 раз в неделю [14].

ХСН была верифицирована по критериям рекомендованным Российским кардиологическим обществом [8]. Пациенты включались в исследование по следующему критерию: наличие декомпенсации ХСН и синдрома старческой астении тяжелой или терминальной степени у лиц в возрасте от 45 до 95 лет. Пациенты исключались из исследования по следующим критериям: наличие тяжелой дисфункции печени (класс С по Чайлд-Пью); проведение полихимиотерапии у больных с онкопатологией; пациенты находящиеся на заместительной почечной терапии с терминальной стадией хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин); наличие острого периода инфаркта миокарда; наличие острого периода нарушения мозгового кровообращения любого генеза; тромбоз легочной артерии; шок любого генеза; острая фаза воспалительных заболеваний; любые клинические состояния, которые по мнению врача могут помешать участию пациента в исследовании.

Настоящее исследование было проведено в соответствии с международными и российскими этическими стандартами, а также в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Данное исследование является частью большого научного проекта и было одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения Центральная клиническая больница (протокол заседания № 01 от 22.01.2020 года).

Всем больным для верификации синдрома старческой астении выполнена комплексная гериатрическая оценка с использованием оригинальной компьютерной программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении» (свидетельство о государственной регистрации № 2013660311). Для всех исследуемых проведена оценка артериального давления, частоты сердечных сокращений и сатурации при помощи прикроватного монитора COMEN STAR8000A. Эхокардиография и ультразвуковое исследование вен нижних конечностей выполнены при помощи переносного ультразвукового аппарата «Phillips CX50». Компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием легочной артерии выполнена на аппарате Aquilion One Vision Edition (Toshiba).

Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия), IBM SPSS Statistics 25.0. Вся информация из бумажной и

электронной истории болезни «ЕМИАС» внесена в единую электронную базу данных с использованием таблиц Excel. Оценка распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка на уровне значимости 0,01. Непрерывные показатели представлены с помощью среднего и стандартного отклонения в случае, если во всех группах гипотеза о нормальном распределении не была отвергнута. Если хотя бы в одной группе гипотеза о нормальном распределении была отвергнута, данные показатели были представлены с помощью медианы и интерквартильного размаха. Для сравнения частот использовался точный критерий Фишера. Для сравнения непрерывных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни, H-критерий Краскела-Уоллиса.

Результаты исследования.

Исследуемые группы были сопоставимы по параметрам гемодинамики, наличию/отсутствию дыхательной недостаточности, функциональному классу (ФК) по Нью-Йоркской классификации кардиологов (NYHA), а также стадии ХСН по классификации Стражеско-Василенко ( $p > 0,05$ ) (таблица 1).

Анализ распространенности дефицитов сфер жизнедеятельности показал, что пациенты обеих групп были сопоставимы по наличию гериатрических синдромов ( $p > 0,05$ ). При этом в структуре синдрома старческой астении наибольшую распространенность имели двигательные нарушения и синдром мальнутриции. Почти каждый пациент (92,6%) в первой группе имел тяжелые двигательные нарушения. При этом более 1/3 больных (36%) среди лиц с тяжелыми двигательными нарушениями были иммобилизованы. Абсолютное большинство пациентов первой группы (92,6%) имели синдром мальнутриции. Среди исследуемых второй группы, более 1/2 больных (64%) имели тяжелые двигательные нарушения, почти 1/3 (31,2%) из которых были иммобилизованы. Синдром мальнутриции был выявлен у большинства (84%) исследуемых второй группы. Необходимо также отметить, что почти 1/2 пациентов обеих групп имела плохой психоэмоциональный статус (таблица 2).

Межгрупповых различий по летальности пациентов в ОРИТ не выявлено ( $p = 0,17$ ). К 7 суткам наблюдения исследуемые группы были сопоставимы по числу лиц, имеющих синдром мальнутриции ( $p = 0,73$ ) (таблица 3).

Группы были сопоставимы по числу иммобилизованных больных ( $p = 0,34$ ), а также по числу пациентов, имеющих пролежни I-II стадии ( $p = 1,0$ ). В первой группе пролежни были зафиксированы у 6 пациентов (22,2%), из которых 4 пациента (14,8%) имели пролежни I стадии и 2 пациента (7,4%) пролежни II стадии. Все исследуемые (100%) на момент госпитализации в ОРИТ не имели инфекционных осложнений пролежней. Во второй группе пролежни были выявлены у 3 пациентов (20,0%). При этом все исследуемые имели пролежни I стадии и также не имели инфекционных осложнений (таблица 3).

К 7 суткам наблюдения в первой группе летальный исход был зафиксирован у 7 (25,9%) из 9

**Клиническая характеристика пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности  
и синдромом старческой астении**

Table 1

**Clinical characteristics of decompensated chronic heart failure patients with frailty syndrome**

Параметр	Стандартная тактика ведения пациентов (группа 1) n=27	Комплексная тактика ведения пациентов (группа 2) n=25	p
Средний возраст, n (%)	84,2±7,3	77,5±9,9	p<0,01
Мужчины, n (%)	9 (33,3%)	14 (56%)	p=0,10
Женщины, n (%)	18 (66,7%)	11 (44,0%)	p=0,10
Систолическое АД, мм рт. ст.	91,0 [85,0; 95,5]	94,3 [84,5; 96,0]	p=0,16
Диастолическое АД, мм рт. ст.	62,0 [56,0; 66,0]	65,2 [57,2; 67,0]	p=0,16
ЧСС, уд в мин	107,0 [88,5; 115,0]	85,0 [76,0; 109,0]	p=0,02
Отсутствие ДН, n (%)	3 (11,1%)	5 (20,0%)	p=0,39
ДН I степени, n (%)	4 (14,8%)	6 (24,0%)	p=0,32
ДН II степени, n (%)	20 (74,1%)	14 (56,0%)	p=0,33
ФВ <40%, n (%)	9 (33,3%)	10 (40,0%)	p=0,29
ФВ 40-49%, n (%)	10 (37,0%)	12 (48,0%)	p=0,30
ФВ 50% и более, n (%)	8 (29,6%)	3 (12,0%)	p=0,33
ФК III NYHA, n (%)	4 (14,8%)	6 (24%)	p=0,39
ФК IV NYHA, n (%)	23 (85,2%)	19 (76%)	p=0,36
II А стадия, n (%)	1 (3,7%)	0 (0%)	p=1,0
II Б стадия, n (%)	21 (77,8%)	17 (68%)	p=0,36
III стадия, n (%)	5 (18,5%)	8 (32%)	p=0,34

*Примечание:* АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДН – дыхательная недостаточность, ФВ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2

**Распространенность гериатрических синдромов среди пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности**

Table 2

**Prevalence of geriatric syndromes among patients with decompensated chronic heart failure**

Параметр	Стандартная тактика ведения пациентов n=27 (группа 1)	Комплексная тактика ведения пациентов n=25 (группа 2)	p
Легкие двигательные нарушения, n (%)	0 (0%)	4 (16%)	p=0,11
Умеренные двигательные нарушения, n (%)	2 (7,4%)	5 (20%)	p=0,42
Тяжелые двигательные нарушения, n (%)	25 (92,6%)	16 (64%)	p=0,38
Отсутствие мальнутриции, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Риск мальнутриции, n (%)	2 (7,4%)	4 (16%)	p=0,67
Наличие мальнутриции, n (%)	25 (92,6%)	21 (84%)	p=0,81
Отсутствие когнитивных нарушений, n (%)	17 (63%)	19 (76%)	p=0,66
Легкие когнитивные нарушения, n (%)	1 (3,7%)	2 (8%)	p=0,61
Умеренные когнитивные нарушения, n (%)	9 (33,3%)	4 (16%)	p=0,35
Тяжелые когнитивные нарушения, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Плохой психоэмоциональный статус, n (%)	15 (55,6%)	13 (52%)	p=0,89
Удовлетворительный психоэмоциональный статус, n (%)	10 (37%)	12 (48%)	p=0,61
Хороший психоэмоциональный статус, n (%)	2 (7,4%)	0 (0%)	p=0,49

## Сравнение комплексной и стандартной тактики ведения пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Table 3

## Comparison of integrated and standard management of patients with decompensated chronic heart failure

Параметр	Стандартная тактика ведения пациентов n = 27 (группа 1)		Комплексная тактика ведения пациентов n = 25 (группа 2)		p
	1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки	
Иммобилизация, n (%)	9 (33,3%)	2 (7,4%)	5 (20,0%)	1 (4%)	p = 0,34
Отсутствие пролежней, n (%)	3 (11,1%)	0 (0%)	2 (8%)	0 (0%)	p <sub>1-1</sub> = 1,0 p <sub>7-7</sub> = 1,0
Пролежни I стадии, n (%)	4 (14,8%)	0 (0%)	3 (12%)	1 (4%)	p <sub>1-1</sub> = 1,0 p <sub>7-7</sub> = 1,0
Пролежни II стадии, n (%)	2 (7,4%)	2 (7,4%)	0 (0%)	0 (0%)	p <sub>1-1</sub> = 1,0 p <sub>7-7</sub> = 1,0
Признаки инфекционных осложнений, n (%)	0 (0%)	2 (7,4%)	0 (0%)	0 (0%)	p <sub>1-1</sub> = 1,0 p <sub>7-7</sub> = 1,0
Летальность в ОРИТ, n (%)	1 (3,7%)	7 (25,9%)	0 (0%)	4 (16%)	p <sub>1-1</sub> = 1,0 p <sub>7-7</sub> = 0,17
Синдром мальнутриции, n (%)	25 (92,6%)	21 (95,5%)	21 (84,0%)	18 (81,8%)	p <sub>1-1</sub> = 0,81 p <sub>7-7</sub> = 0,73

иммобилизованных больных. Двое выживших иммобилизованных пациентов (7,4%) имели пролежни II стадии с признаками инфекционных осложнений. Во второй группе летальный исход к данному периоду времени был зафиксирован у 4 (16%) из 5 иммобилизованных пациентов. Один выживший больной (4%) имел пролежни I стадии, без признаков инфекционных осложнений (таблица 3).

На момент госпитализации в ОРИТ только 1 пациент (1,9%) среди исследуемых обеих групп имел тромбоз глубоких вен нижних конечностей. К 7 суткам наблюдения ТЭО были зафиксированы у 3 больных (5,7%).

**Обсуждение.** Данная работа является логическим продолжением ряда исследований, посвященных оценке вклада старческой астении в формирование неблагоприятного исхода при декомпенсации ХСН [15], [16].

По результатам исследования установлено, что наиболее распространенными гериатрическими синдромами являлись тяжелые двигательные нарушения, синдром мальнутриции, а также плохой психоэмоциональный статус. В условиях ОРИТ формируется определенный временной дефицит для решения дополнительных проблем пациента. Поэтому в качестве мишеней для таргетного воздействия были обозначены осложнения тяжелых двигательных нарушений (пролежни и ТЭО), а также синдром мальнутриции.

Лица с тяжелыми двигательными нарушениями представляют собой неоднородную по уровню физической активности группу. Часть таких пациентов сохраняет способность к передвижению за счет вспомогательных устройств и посторонней помощи. Другие больные являются полностью иммобилизованными, вследствие множественных травм, мышечной атрофии, цереброваскулярных болез-

ней, осложнений хирургических и терапевтических вмешательств, а также органических психических расстройств [17]. Именно длительная иммобилизация делает пациентов старших возрастных групп уязвимыми к формированию пролежневой травмы и появлению ТЭО. Малая численность исследуемых, а также невысокая распространенность пролежней в изучаемой выборке не позволили получить статистически значимые различия. Однако представляет интерес промежуточная оценка динамики пролежневой травмы. Среди исследуемых первой группы, уже на 3 сутки пребывания в ОРИТ отмечено появление признаков инфекционных осложнений у 2 пациентов (7,4%). При этом во второй группе, у единственного выжившего больного к 7 суткам наблюдения отсутствовали признаки присоединения инфекции, а также прогрессирования стадии пролежней. Примененный комплексный подход требует проверки своей эффективности в отношении снижения темпов прогрессирования пролежневой травмы на более широкой выборке.

Для всех исследуемых пациентов применен единый протокол профилактики ТЭО. Согласно использованной в исследовании шкале Padua наличие сочетание возраста старше 70 лет и ХСН оценивалось в 2 балла и формировало низкий риск ТЭО. Однако присоединение к данным факторам длительной иммобилизации одномоментно переводило пациента в группу высокого риска тромбоэмболических событий. Подобная ситуация послужила основанием для выполнения ультразвукового исследования вен нижних конечностей всем пациентам, имеющим длительную иммобилизацию. Исходно тромбоз глубоких вен был зафиксирован лишь у 1 пациента (1,9%). При этом к 7 суткам наблюдения у 3 пациентов (5,7%) была верифицирована тромбоэмболия легочной артерии. Одной из причин более высокой

частоты ТЭО может выступать проксимальная локализация тромбоза. Вены малого таза являются «слепой зоной» и недоступны для ультразвукового исследования, а нижняя полая вена доступна для сканирования лишь на небольшом протяжении.

Результаты исследования показали, что к 7 суткам наблюдения пациенты достоверно не отличались по распространенности синдрома мальнутриции. Является очевидным, что коррекция данного синдрома не может быть осуществлена в краткосрочный период наблюдения и требует более длительных и непрерывных мероприятий. Ряд исследований и метаанализов демонстрирует статистически значимый эффект нутритивной поддержки при ее применении на протяжении не менее 35 суток [18], [19].

Необходимо отметить, что первые сутки пребывания в ОРИТ акцент лечебных мероприятий зачастую смещается в сторону жизнеспасующих технологий. При этом именно в этот период происходит развитие осложнений, профилактике которых не было уделено должное внимание [11]. Компоненты ухода за пациентами в ОРИТ являются разумным дополнением к стандартным лечебным мероприятиям. Следует отметить, что данный подход чаще применяется к больным в бессознательном состоянии на инвазивной искусственной вентиляции легких. У некоторых маломобильных пациентов, находящихся в ясном сознании, значимость данных мероприятий может недооцениваться. Такая позиция является причиной появления тактических ошибок и увеличения риска развития осложнений.

Необходимо также указать, что эмоционально-волевая сфера пациента может оказывать существенное влияние на проводимое лечение и прогноз. Вопросы обеспечения эмоционального благополучия больного должны быть рассмотрены сразу же после стабилизации состояния и перевода больного в профильное отделение.

#### **Выводы.**

В структуре пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями целесообразно выделение подгруппы длительно иммобилизованных больных как лиц высокого риска формирования пролежней и ТЭО.

Разработанные комплексные мероприятия могут быть рассмотрены в качестве тактики улучшения долгосрочного прогноза у пациентов с декомпенсацией ХСН и синдромом старческой астении, несмотря на отсутствие достоверного улучшения кратковременных исходов.

**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. Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В. [и др.]. Распространенность гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (10). – С.168-178. [Tkacheva ON, Vorob'eva NM, Kotovskaya YV, et al. Rasprostranennost' geriatricheskikh sindromov u lic v vozraste starshe 65 let: pervye rezul'taty rossijskogo epidemiologicheskogo issledovaniya EVKALIPT [Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: the first results of the EVKALIPT study]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2020; 25(10): 168-178 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3985
2. Ильницкий А.Н., Прошчаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Электронный научный журнал «Геронтология». – 2013. – № 1. – С.1-8. [Il'nickij AN, Proshchaev KI. Starcheskaya asteniya (frailty) kak koncepciya sovremennoj gerontologii [Frailty as a concept of modern gerontology]. Elektronnyj nauchnyj zhurnal «Gerontologiya» [Electronic scientific journal "Gerontology"]. 2013; 1: 1-8. (In Russ.)].
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. Journal of gerontology. Series A. Biological sciences and medical sciences. 2001; 56 (3): 146-56. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146
4. Vitale C, Jankowska E, Hill L, et al. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2019; 21 (11): 1299-1305. DOI: 10.1002/ejhf.1611
5. Ларина В.Н., Лунев В.И., Ларин В.Г. [и др.]. Прогнозирование течения сердечной недостаточности у пациентов старшего возраста с хронической болезнью почек // Терапия. – 2021. – № 9 (51). – С.85-94. [Larina VN, Lunev VI, Larin VG, et al. Prognozirovanie techeniya serdechnoj nedostatochnosti u pacijentov starshego vozrasta s hronicheskoj bolezn'yu pochek [Predicting the course of heart failure in older patients with chronic kidney disease]. Terapiya [Therapy]. 2021; 9 (51): 85-94. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2021.9.85-94
6. Смирнова Е.А., Седых Е.В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии. Наука молодых. – 2021. – № 9 (2). – С.289-300. [Smirnova EA, Sedyh EV. Ostraya dekompensaciya serdechnoj nedostatochnosti: aktual'nye voprosy epidemiologii, diagnostiki, terapii [Acute decompensation of heart failure: current issues of epidemiology, diagnosis, therapy]. Nauka molodyh [Science of the Young]. 2021; 9 (2): 289-300. (In Russ.)]. DOI: 10.23888/HMJ202192289-300
7. Котовская Ю.В., Розанов А.В., Курашев Д.Х. [и др.]. Проблемы ведения сердечной недостаточности у пациентов старших возрастных групп // Русский медицинский журнал. – 2018. – № 8(1). – С.24–26. [Kotovskaya YV, Rozanov AV, Kurashev DH, et al. Problemy vedeniya serdechnoj nedostatochnosti u pacientov starshih vozrastnyh grupp [Problems in the management of heart failure in patients of older age groups]. Russkij medicinskij zhurnal [Russian medical journal]. 2018; 8 (1): 24-26. (In Russ.)].
8. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. [и др.]. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. – 2018. – № 58 (S6). – С.8-158. [Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT,

- et al. Klinicheskie rekomendacii OSSN – RKO – RNMOT: Serdechnaya nedostatochnost': hronicheskaya (HSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN): Diagnostika, profilaktika i lechenie [Clinical recommendations ACI – RCA – RNIA: Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF): Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2018; 58 (S6): 8-158. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475
9. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. [и др.]. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) // *Флебология*. – 2015. – № 4 (2). – С.30-34 [Bokeriya LF, Zatevahn II, Kirienko AI, et al. Rossiiskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenij (VTEO)]. *Flebologiya [Flebology]*. 2015; 4 (2): 30-34. (In Russ.).
  10. Шень Н.П., Кисляков В.А., Грицевич О.С. [и др.]. Особенности нутритивного статуса и возможности клинического питания в профилактике и лечении пролежней у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии // *Лечащий врач*. – 2020. – 12. – С.46-54. [Shen' NP, Kislyakov VA, Gricevich OS, et al. Osobennosti nutritivnogo statusa i vozmozhnosti klinicheskogo pitaniya v profilaktike i lechenii prolezhnei u pacientov otdelenii reanimacii i intensivnoi terapii [Features of nutritional status and the possibility of clinical nutrition in the prevention and treatment of pressure ulcers in patients in intensive care units]. *Lechashchij vrach [Therapist]*. 2020; 12: 46-54. (In Russ.).
  11. Пасечник И.Н., Новикова Т.В. Пролежни: новые подходы к лечению // *Лечащий Врач*. – 2022. – № 4 (25). – С.38-43. [Pasechnik IN, Novikova TV. Prolezhni: novye podhody k lecheniyu [Bed sores: new approaches to treatment]. *Lechashchij Vrach [Attending doctor]*. 2022; 4 (25): 38-43. (In Russ.). DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.007
  12. Туркина Н.В. Пролежни. Уход за пациентом // *Медицинская сестра*. – 2018. – № 20 (1). – С.49-56. [Turkina NV. Prolezhni. Uchod za pacientom [Bedsore: Patient care]. *Medicinskaya sestra [Medical nurse]*. 2018; 20 (1): 49-56. (In Russ.). DOI: 10.29296/25879979-2018-01-13
  13. Ebersole B, Lango M, Ridge J, et al. Dysphagia Screening for Pneumonia Prevention in a Cancer Hospital: Results of a Quality/Safety Initiative. *Otolaryngolog Head Neck Surg*. 2020; 162 (2): 220–229. DOI: 10.1177/0194599819889893
  14. Ярошецкий А.И., Конаныхин В.Д., Степанова С.О., Резепов Н.А. Гипофосфатемия и рефидинг-синдром при возобновлении питания у пациентов в критических состояниях (обзор литературы) // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. – 2019. – № 2. – С.82–91. [Yarosheckij AI, Konanyhin VD, Stepanova SO, Rezerov NA. Gipofosfatemiya i refiding-sindrom pri vozobnovlenii pitaniya u pacientov v kriticheskikh sostoyaniyah (obzor literatury) [Hypophosphatemia and Refeeding Syndrome on Refeeding in Critically Ill Patients (Literature Review)]. *Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova [Bulletin of Intensive Care named after AI Saltanov]*. 2019; 2: 82-91. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-82-91
  15. Подобед И.В., Прощаев К.И., Ахмедов Т.А. [и др.]. Гериатрические аспекты течения хронической сердечной недостаточности // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. – 2021. – № 1. – С.303-317. [Podobed IV, Proshchaev KI, Ahmedov TA, et al. Geriatricheskie aspekty techeniya hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Geriatric aspects of course chronic heart failure]. *Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki [Modern problems of health care and medical statistics]*. 2021; 1: 303-317. (In Russ.). DOI: 10.24411/2312-2935-2021-00022
  16. Подобед И.В., Воронина Е.А., Прощаев К.И. [и др.]. Предикторы летальности у пациентов старших возрастных групп с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в отделении реанимации и интенсивной терапии // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. – 2021. – № 4. – С. 286-295. [Podobed IV, Voronina EA, Proshchaev KI, et al. Prediktory letal'nosti u pacientov starshih vozrastnykh grupp s dekompensaciej hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii [Predictors of mortality in older age patients with decompensation of chronic heart failure in the intensive care unit]. *Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki [Modern problems of health care and medical statistics]*. 2021; 4: 286-295. (In Russ.). DOI: 10.2412/2312-2935-2021-4-286-302
  17. Верткин А.Л., Шевцова В.А., Сокол А.А. Длительная иммобилизация – неизученная реальность. Часть 1 // *Архив внутренней медицины*. – 2012. – № 6(8). – С.20-24. [Vertkin AL, Shevcova VA, Sokol AA. Dlitel'naya immobilizaciya – neizuchennaya real'nost': Chast' 1 [Prolonged immobilization is an unexplored reality. Part 1]. *Archiv" vnutrennij mediciny [Archiv of internal medicine]*. 2012; 6 (8): 20-24. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2012-0-6-20-24
  18. Ткачёва О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В. [и др.]. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – № 20 (3). – С.2847. [Tkacheva ON, Vorob'eva NM, Kotovskaya YV, [et al]. Antitromboticheskaya terapiya v pozhilom i starcheskom vozraste: soglasovannoe mnenie ekspertov Rossijskoj associacii gerontologov i geriatrov i Nacional'nogo obshchestva profilakticheskoy kardiologii [Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: a consensus opinion of experts from the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of preventive cardiology]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]*. 2021; 20 (3): 2847. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2847
  19. Ткачева О.Н., Тутельян В.А., Шестопалов А.Е., [и др.]. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации // *Российский журнал гериатрической медицины*. – 2021. – № 1 (5). – С.15–34. [Tkacheva ON, Tutel'yan VA, Shestopalov AE, et al. Nedostatochnost' pitaniya (mal'nutriciya) u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta: Klinicheskie rekomendacii [Malnutrition in elderly and senile patients: Clinical guidelines]. *Rossiiskij zhurnal geriatricheskoj mediciny [Russian Journal of Geriatric Medicine]*. 2021; 1 (5): 15-34. (In Russ.). DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-15-34

## ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПОЛНЫХ И ВОССТАНОВЛЕННЫХ СЕМЬЯХ

**ХАДЫЕВА МАДИНА НАИЛЕВНА**, ORCID ID: 0009-0002-06430418; канд. мед. наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, главный врач и директор сети стоматологических клиник «УниДент», Россия, 420016, г. Казань, ул. Чистопольская 79, ул. Оренбургский тракт 2. Тел. 79375202249. E-mail: madina-565@mail.ru

**ГАЛИУЛЛИН АФГАТ НАБИУЛЛОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-1294-4055; докт. мед. наук, профессор кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский Федеральный университет, Россия, 420021, Казань, ул. Кремлевская 18. Тел. 89872968764. E-mail: kybm@mail.ru

**ЯКИМОВА ЮЛИЯ ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0009-0003-5231-7755; канд. мед. наук, доцент кафедры стоматологии и имплантологии ФГАОУ ВО «Казанского (Приволжского) Федерального университета» Института фундаментальной медицины и биологии, Россия, 420021, Казань, ул. Кремлевская 18. Тел. +79375218425. E-mail: optima00@list.ru

**Реферат. Введение.** Стоматологические заболевания у детей дошкольного возраста не имеют тенденции к снижению. По данным авторов, распространенность кариеса зубов и его осложнений у детей дошкольного возраста достигает 70%, зубочелюстные аномалии увеличиваются до 80% случаев, распространенность заболеваний пародонта и слизистой рта доходит до 98%. В литературе существуют сведения о влиянии типа семьи на общую заболеваемость ребенка. В то же время в ней отсутствуют данные о распространенности стоматологической заболеваемости у детей дошкольного возраста и влиянии типа семьи на их развитие, так как влияние типа семьи на стоматологическое здоровье ребенка мало изучено. С учетом этого в статье отражены данные о стоматологической заболеваемости у детей дошкольного возраста, проживающих в полных или восстановленных семьях. **Цель исследования** – изучение закономерности распространенности основных стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста, проживающих в полных и восстановленных семьях в целях разработки методов профилактики этих заболеваний. **Материалы и методы.** В данном исследовании приняли участие дети дошкольного возраста из разных возрастных групп и их родители. В ходе исследования нами были выделены восстановленные и полные семьи, дети из которых явились объектом исследования. Всего в результате исследования были обследованы 1929 детей из 1842 полных семей и 166 детей из 146 восстановленных семей. **Результаты и их обсуждения.** В ходе исследования было установлено, что основные стоматологические заболевания возникают у детей самого раннего возраста – до 1 года. С течением времени и ростом ребенка стоматологическая заболеваемость прогрессирует и достигает своего пика среди детей дошкольного возраста в 4,6–6 лет. Дети, проживающие в восстановленных семьях, оказались существенно больше подвержены возникновению и прогрессированию основных стоматологических заболеваний, чем дети из полных семей. **Выводы.** Влияние типа семьи на стоматологическую заболеваемость у детей дошкольного возраста необходимо учитывать при планировании программ профилактики и диспансеризации, что поможет выявлять стоматологические заболевания на ранней стадии, предупредить развитие осложнений, а также оптимизировать расходы здравоохранения на лечение и профилактику стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста.

**Ключевые слова:** дети дошкольного возраста, полная семья, восстановленная семья, кариес, зубочелюстные аномалии, патология прикуса, некариозные заболевания, осложненный кариес, заболевания слизистой рта, болезни пародонта.

**Для ссылки:** Хадыева М.Н., Галиуллин А.Н., Якимова Ю.Ю. Сравнительная характеристика стоматологической заболеваемости у детей дошкольного возраста, проживающих в полных и восстановленных семьях // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С. 53–62. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).53-62.

## CHARACTERISTICS OF DENTAL MORBIDITY PREVALENCE IN PRESCHOOL CHILDREN LIVING IN NUCLEAR AND RECONSTITUTED FAMILIES

**KHADYEVA MADINA N.**, ORCID ID: 0009-0002-0643-0418; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Therapeutic Dentistry Department, Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., 420012 Kazan, Russia; Chief Physician and Director of the UniDent Dental Clinic Chain, 79 Chistopolskaya str. and 2 Orenburg Tract str., 420016 Kazan, Russia. Tel.: +79375202249. E-mail: madina-565@mail.ru

**GALIULLIN AFGAT N.**, ORCID ID: 0000-0002-1294-4055; Dr. sc. med., Professor, Department of Preventive Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Center for Postgraduate Education, Kazan Federal University, 18 Kremlevskaya str., 420008 Kazan, Russia. Tel.: +79872968764. E-mail: kybm@mail.ru

**YAKIMOVA JULIA YU.**, ORCID ID: 0009-0003-5231-7755; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 18 Kremlevskaya str., 420008 Kazan, Russia. Tel.: +79375218425. E-mail: optima00@list.ru

**Abstract. Introduction.** Dental diseases in preschool children do not appear to tend downward. According to the literature, the prevalence of dental decay and its complications in preschool children reaches 70%, dental abnormalities more than 80%, and periodontal diseases and oral mucosa diseases up to 98%. There are some data described in literature, regarding how family types affect the overall incidence in children. At the same time, the impact of family type on the children dental health has not been studied a lot so far. Taking this into account, this paper provides data on dental morbidity in preschool children living in nuclear and reconstituted families. **The aim of the study** is to examine

the pattern of prevalence of major dental diseases in preschool children living in nuclear or reconstituted families. **Materials and Methods.** Preschool children of different ages and their parents took part in this study. During the study, we identified reconstituted and nuclear families, the children from which families constituted the subject of the study. In total, the study examined 1,929 children from 1,842 nuclear families and 166 children from 146 reconstituted children. **Results and Discussions.** The study found that the most important dental diseases occur in children of the earliest age, before 1 year of life. With the passage of time and the child's growth, their dental morbidity progresses and reaches its peak among preschool children aged 4.6-6 years. Children living in reconstituted families were significantly more susceptible to the onset and progression of major dental diseases than those from nuclear families. **Conclusions.** The impact of family type on dental morbidity in preschool children should be considered while planning the prevention and medical examination programs, which will help identify dental diseases at an early stage, prevent the development of complications, and optimize health care costs for the treatment and prevention of dental diseases in preschool children. **Keywords:** preschool children, dental decay, dentoalveolar abnormalities, nuclear family, reconstituted family, bite pathology, oral mucosa diseases, periodontal diseases, non-caries damage. **For reference:** Khadyeva MN, Galiullin AN, Yakimova JuYu. Characteristics of dental morbidity prevalence in preschool children living in nuclear and reconstituted families. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 53-62. **DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(1).53-62.

**В**ведение. Изучение стоматологической заболеваемости детей является одной из актуальных проблем современного здравоохранения [1-4]. Дети разных возрастов часто подвержены самым распространенным стоматологическим заболеваниям во всем мире, таким как кариес зубов, зубочелюстные аномалии, некариозные поражения зубов, а также заболевания пародонта и слизистой рта [1,5,6]. Всевозможные программы профилактики по предупреждению возникновения стоматологических заболеваний на разных уровнях, внедрение программ по укреплению здоровья и общему оздоровлению не дают стойкого снижения заболеваемости основных стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста [7,8]. Дети дошкольного возраста наиболее уязвимый контингент к стоматологическим заболеваниям по сравнению с детьми другого возраста. Дошкольный возраст – это ключевой период, который имеет огромное влияние на общее развитие ребенка. Именно в этом возрасте происходит становление личности ребенка, а также формирование необходимых навыков и привычек, нужных для дальнейшей жизни. В этом возрасте детей родители должны прикладывать усилия для интеллектуального, эмоционального и нравственного развития ребенка, а также укрепления здоровья, в том числе стоматологического [9]. Стоматологические заболевания у взрослых часто вытекают из детства и во многом связаны с поведенческими стереотипами, сложившимися в ранние годы жизни. Формирование здорового образа жизни ребенка происходит в первую очередь в семье. Приобретенные на этом этапе гигиенические привычки (или, наоборот, их отсутствие) носят довольно устойчивый характер в зрелом возрасте [10,11]. Установлено, влияние всевозможных неблагоприятных факторов на развитие стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста встречается [12,13]. Наряду с медико-биологическими, экологическими и поведенческими факторами риска, в возникновении и развитии стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста особое значение стали придавать влиянию социально-экономических условий жизни. В литературных источниках выделяют особые группы риска: семьи мигрантов, родители с низким уровнем образования, а также семьи с низким уровнем дохода, социально-неблагополучные семьи

[14]. Образованные родители оказались более грамотными в вопросах профилактики и лечения заболеваний детей, их воспитания, формирования у них определенных поведенческих и ценностных установок. В работах зарубежных авторов показано, что у детей, проживающих в бедных семьях, затруднен доступ к стоматологической помощи, соответственно повышен уровень стоматологической заболеваемости [15]. На состояние здоровья и уровень развития детей оказывают влияние состав семьи, доход, особенности питания ребенка, образование родителей, их образ жизни, общение и взаимодействие с детьми. Семейные взаимоотношения тесно переплетаются с социально-экономическими характеристиками семьи, что в свою очередь влияет на здоровье ребенка [11, 16].

В современных условиях семейные отношения претерпели определенные изменения. Типологией семейных отношений в современном обществе занимались известные психологи и социологи: А.И. Антонов и А.Г. Медков (1996), К.А. Кузьмина (2008), М.С. Мацковский (1996), В.Г. Харчев (2003). Несмотря на трансформацию моделей и типов семейных отношений, наиболее распространенным типом семьи является полная семья [16]. Полная семья подразумевает под собой союз супружеской пары, а также наличие их общего ребенка. Восстановленные семьи – это семьи, в которых ребенок проживает с одним из биологических родителей, а также с мачехой или с отчимом, возможно совместное проживание с другими детьми. Изучение влияния типа семьи на стоматологическое здоровье ребенка дошкольного возраста, а также сравнительная характеристика стоматологического статуса у детей из полных и восстановленных семей представляет бесспорный интерес для их изучения.

**Цель исследования.** Изучение закономерности распространенности основных стоматологических болезней у детей дошкольного возраста, проживающих в полных и восстановленных семьях.

**Материалы и методы.** С целью изучения стоматологического здоровья у детей дошкольного возраста, проживающих в РТ, нами были осмотрены дети обоих полов до 6 лет включительно, проживающие в полных и восстановленных семьях. Исследование проводилось в дошкольных учреждениях, а также на базе стоматологической клиники «УниДент».

Всего в исследовании приняли участие 1929 детей: 1842 детей из полных семей, и 166 детей из 146 восстановленных семей. Обследование детей из полных и восстановленных семей заключалось в: беседе с родителями(ем) ребенка, осмотр и беседа с ребенком, а также стоматологическое обследование состояния рта: слизистой оболочки и краевого пародонта, зубов и зубочелюстной системы ребенка. Осмотр ребенка начинали с осмотра осанки, так как нарушение осанки нередко сочетается с нарушением дыхания, непосредственно влияющего на формирование зубных рядов и прикуса, в свою очередь имеющаяся патология приводит к возникновению проблем зубочелюстной системы. При осмотре лица изучали фас и профиль, оценивали основные органы и мышцы зубочелюстной системы. Все полученные данные фиксировались в специально разработанную нами карту. В ходе исследования дети из восстановленных и полных семей были разделены на четыре возрастные группы в зависимости от морфофункционального развития ребенка.

Достоверность в сравниваемых группах проводили путем определения средних величин (M), средней ошибки показателя (m), критерия Стьюдента(t) и значения P. Силу влияния типов семей на развитие кариеса зубов определяли с помощью дисперсионного анализа. Значение P от 0,05 до 0,01, критерии достоверности  $t=1,9$ ,  $p<0,05$ . При  $t=2,2$ ,  $p<0,01$  которые характеризуют существенные различия в изучаемых показателях.

#### Результаты исследования.

При изучении распространенности возникновения зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста нами было установлено, что те или иные проявления патологии были уже выявлены у детей самого раннего возраста – до 1 года, распространенность среди всех возрастных групп составила  $18,9\pm 2,88\%$ . Причем, дети из восстановленных семей были подвержены зубочелюстным аномалиям достоверно выше, по сравнению с детьми из полных семей. У детей до 1 года распространенность зубочелюстных аномалий оказалась выше в 5 раз у детей из восстановленных семей –  $42,9\pm 3,841\%$ , чем у детей из полных семей этой же возрастной группы –  $8,9\pm 0,648$ ,  $p<0,001$  (табл. 1).

У детей в возрасте 1,1-2,5 года среди полных семей произошло резкое увеличение случаев зубочелюстных аномалий –  $42,2\pm 1,128\%$ , по сравнению с

детьми из полных семей возрастной группы до года. Среди детей из восстановленных семей в возрасте 1,1-2,5 года так же зафиксирован рост зубочелюстных аномалий, распространенность которых составила  $60,0\pm 3,802\%$ . Наиболее высокие показатели распространенности зубочелюстных аномалий были выявлены среди детей в возрасте 4,6-6 лет, однако распространенность этих заболеваний среди детей из восстановленных семей оказалась выше и составила  $82,7\pm 2,935\%$ , в то время как у детей из полных семей этот показатель не превышал  $65,4\pm 1,083\%$ .

При изучении частоты возникновения зубочелюстных аномалий в зависимости от нозологии болезней, нами были выявлены некоторые различия среди детей, проживающих в полных и восстановленных семьях (рис. 1).

Проведенные исследования показали, что наиболее распространенной патологией зубочелюстной системы среди детей дошкольного возраста оказался открытый прикус и нарушение сроков прорезывания, распространенность которых оказалась одинаковой и составила –  $11,4\%$  и  $11,4\%$ , соответственно. В то же время, наиболее распространенным заболеванием среди детей дошкольного возраста всех возрастов из полных семей, оказался глубокий прикус –  $8,8\%$ . Наименее часто у детей из полных семей встречался перекрестный прикус –  $1,4\%$ , среди детей из восстановленных семей – патология уздечек губы ( $1,2\%$ ) и уздечек языка ( $1,2\%$ ). Распространенность патологии аномалии положения, количества и формы зубов среди детей из полных и восстановленных семей не имела достоверных различий и составила  $3,9\%$  и  $3,6\%$ , соответственно. При анализе данных о распространенности кариеса и его осложнений среди детей из полных и восстановленных семей нами было выявлено, что наиболее подвержены кариесу и его осложнениям дети из обоих типов семей в возрасте 4,6-6 лет, причем распространённость кариеса и его осложнений среди детей из восстановленных семей оказалась выше и составляла  $88,0\pm 2,522\%$ , в то время как среди детей из полных семей данный показатель был равен  $9,0\pm 1,053\%$  случаев (рис. 2).

Наименее подвержены кариесу зубов и его осложнений оказались дети до 1 года из полных семей, распространенность кариеса и его осложнений составляла  $5,7\pm 0,528\%$ , среди детей из восстановленных семей, дети этого возраста так же оказались

Таблица 1

Распространенность зубочелюстных аномалий у детей из полных и восстановленных семей

Table 1

Prevalence of dentoalveolar abnormalities in children from nuclear and reconstituted families

Возраст	Число детей	Дети с ЗЧА	Распространенность (m±%)	Распространенность в полной семье (m±%)	Распространенность в восстановленной семье (m±%)	Значение P
0-1	185	35	$18,9\pm 2,88$	$8,9\pm 0,648$	$42,9\pm 3,841$	<0,001
1,1-2,5	234	109	$46,6\pm 3,261$	$42,2\pm 1,128$	$60,0\pm 3,802$	<0,001
2,6-4,5	1024	633	$61,8\pm 1,518$	$56,8\pm 1,128$	$81,7\pm 3,001$	<0,001
4,6-6	1113	770	$69,2\pm 1,383$	$65,4\pm 1,083$	$82,7\pm 2,935$	<0,001
Всего	2556	1547	$60,5\pm 0,966$	$56,1\pm 1,129$	$78,9\pm 3,166$	<0,001

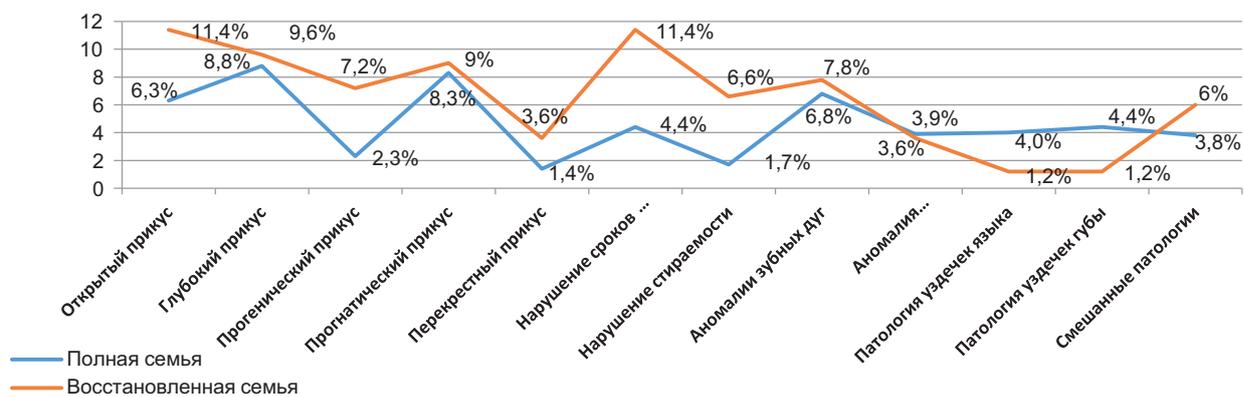


Рис. 1. Частота распространенности заболеваний зубочелюстной системы у детей в зависимости от нозологии заболеваний  
 Fig. 1. Prevalence frequency of dentoalveolar abnormalities among children from nuclear and reconstituted families

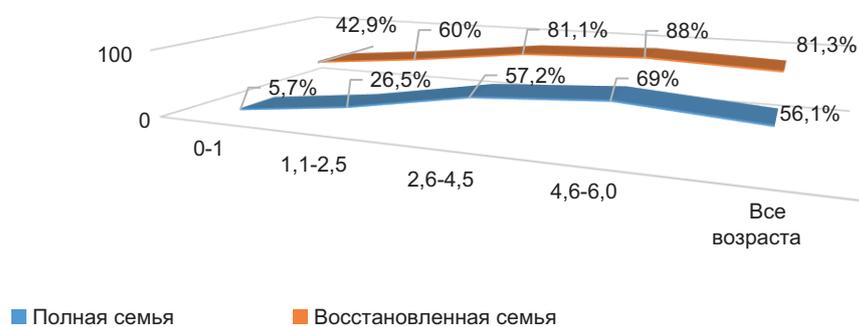


Рис.2. Распространенность кариеса зубов и его осложнений среди детей из полных и восстановленных семей  
 Fig.2. Prevalence of dental decay in preschool children from nuclear and reconstituted families

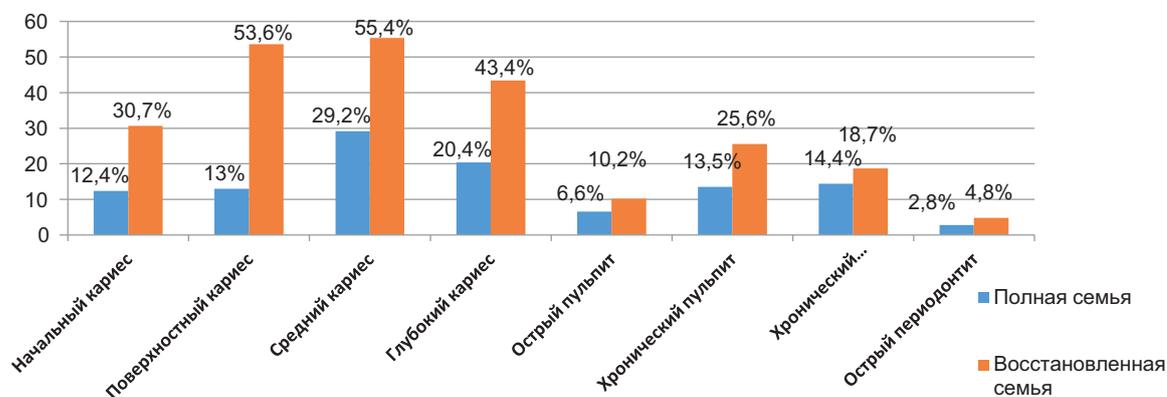


Рис. 3. Частота распространенности кариозных заболеваний у детей в зависимости от нозологии болезней  
 Fig.3. Prevalence frequency of dental decay among children from nuclear and reconstituted families

наименее подвержены кариесу и его осложнениям по сравнению с детьми из восстановленных семей более старших возрастных групп –  $42,9 \pm 3,841\%$  случаев.

При изучении частоты распространенности кариеса и его осложнений у детей дошкольного возраста из полных и восстановленных семей нами было установлено, что дети были подвержены всем формам кариеса вне зависимости от типа семьи. У детей из восстановленных семей наи-

более часто встречались поверхностный (53,6%), средний (55,5%) и глубокий кариес (43,4%). У детей из полных семей самой распространенной формой кариеса оказался начальный кариес (30,7% случаев), средний (29,2%) и глубокий (20,4%). Среди осложненных форм кариеса у детей из полных семей наиболее часто встречались формы хронического периодонтита – 14,4%, у детей из восстановленных семей хронические формы пульпита – 25,6% (рис.3).

## Dental decay intensity and complications among children from nuclear and reconstituted families

Возраст	Полная семья						Восстановленная семья					
	Число пораженных зубов КПУ+ кп	На 1 обследованного приходится КПУ+ кп	Число пораженных зубов кп	На 1 обследованного приходится кп	Число пораженных зубов КПУ	На 1 обследованного приходится КПУ	Число пораженных зубов КПУ+кп	На 1 обследованного приходится КПУ+ кп	Число пораженных зубов кп	На 1 обследованного приходится кп	Число пораженных зубов кп	На 1 обследованного приходится кп
0-1	42	0,34	42	0,34	«→»	«→»	4	0,57	4	0,57	«→»	«→»
1,1-2,5	149	0,81	149	0,81	«→»	«→»	26	2,6	26	2,6	«→»	«→»
2,6-4,5	2092	2,66	2084	2,65	8	0,01	316	4,27	246	3,3	70	0,9
4,6-6	3602	4,31	3396	4,06	206	0,25	348	4,64	260	3,5	88	1,2
Всего	5885	3,05	5671	2,94	214	0,11	694	4,18	536	3,2	158	0,95

При изучении интенсивности кариеса (табл.2) и его осложнений нами было установлено, что наиболее интенсивно кариес и его осложнения протекали у детей в возрасте 4,6-6 лет, причем интенсивность кариозного процесса была высокой среди детей как из полных, так и из восстановленных семей. У детей из полных семей интенсивность кариозного процесса (КПУ+кп) достигала 4,31 случаев на одного обследованного, у детей из восстановленных этот показатель равнялся – 4,64 на одного обследованного, однако стоит отметить, что у детей из восстановленных семей, была выше поражаемость постоянных зубов, в отличие от детей из полных семей. В возрасте 4,6-6 лет показатель КПУ у детей из полных семей составил 0,25 на одного обследованного, в то же время у детей из восстановленных семей этот показатель был 1,2 на одного обследованного ребенка. Наименее интенсивно кариес протекал у детей в возрасте до 1 года: кп у детей из полных семей показатель составил 0,34 на одного

обследованного, из восстановленных семей – 0,57 на одного обследованного. В целом, кариес и его осложнения наиболее интенсивно протекал среди детей из восстановленных семей, среди детей всех возрастов этот показатель составил (КПУ+кп) 4,18 на одного обследованного, у детей из полных семей среди всех возрастных групп этот показатель достиг 3,05 на одного обследованного.

Далее нами были изучены поражения зубов некариозными заболеваниями в зависимости от типа семьи ребенка и его возраста (рис.4). Полученные данные свидетельствуют, что дети всех возрастов из обоих типов семей подвержены возникновению некариозных поражений. Среди детей возрастной группы 4,6-6 лет дети наиболее были подвержены некариозным заболеваниям, причем распространенность их оказалась выше среди детей из восстановленных семей – 54,7±1,49%. Наименее часто некариозными поражениями подвергались зубы у детей до 1 года из полных семей – 8,1±2,46%, в

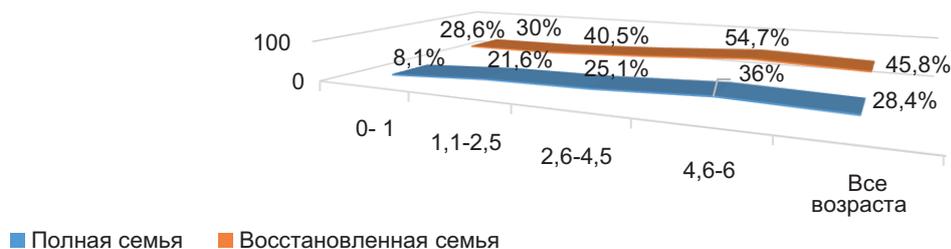


Рис. 4. Распространенность некариозных заболеваний среди детей из полных и восстановленных семей  
Fig.4. Prevalence of non-carious diseases among children from nuclear and reconstituted families

этом же возрасте детей аналогичный показатель составил  $28,6 \pm 3,32\%$  у детей из восстановленных семей. В то же время, у детей из полных семей в возрасте 1,1-2,5 года произошел резкий рост распространенности некариозных болезней в 2,5 раза, по сравнению с аналогичным показателем у детей до 1 года и составил  $21,6 \pm 3,03\%$  случаев, в то время как у детей из восстановленных семей в возрасте 1,1-2,5 лет распространенность увеличилась до  $30 \pm 2,99\%$  случаев.

При изучении частоты распространенности некариозных болезней в зависимости от нозологии нами было установлено, что у детей дошкольного возраста, проживающих в полных семьях, не было зафиксировано случаев тяжелой формы гипоплазии – аплазии эмали, в то время как среди детей из восстановленных семей аплазия встречалась в 4,2% случаях. Так же среди детей из восстановленных семей получили высокое распространение системная гипоплазия эмали, осложненная кариесом (11,4%) и местная гипоплазия эмали (11,4%). Местная гипоплазия эмали так же высоко была распространена среди детей из полных семей – 10,6% случаев (рис. 5).

При анализе распространенности заболеваний пародонта (рис. 6) среди детей дошкольного возраста, проживающих в полных и восстановленных семьях, нами было установлено, что дети из восстановленных семей наиболее часто были подвержены воспалительным заболеваниям пародонта

среди всех возрастов ( $70,0 \pm 3,557\%$ ), по сравнению с детьми из полных семей ( $42,0 \pm 1,124\%$ ).

Среди детей возрастной группы 4,6-6 лет заболевания пародонта были наиболее распространены среди детей из восстановленных семей –  $77,3 \pm 3,251\%$  случаев, у детей в возрасте 2,6-4,5 лет так же оказались более высокие показатели распространенности заболеваний пародонта (67,6%) по сравнению с детьми этого же возраста из полных семей (42,4%). В семьях обоих типов было зафиксировано увеличение распространенности случаев болезней пародонта по мере взросления ребенка.

При анализе распространенности заболеваний пародонта в зависимости от нозологии болезней (рис. 7) было установлено, что среди детей из полных и восстановленных семей, наименее были распространены локализованный пародонтит: в полных семьях распространенность составила 0,47% случаев заболевания, в восстановленных – 1,2% случаев, а также генерализованный гипертрофический гингивит – 0,8% случаев в полных семьях, в восстановленных семьях – 2,4% случаев. У детей из полных семей наиболее часто встречался генерализованный катаральный гингивит – 18,6% случаев, так же как и среди детей из восстановленных семей – 34,3% случаев.

При обследовании рта у детей нами также были выявлены заболевания слизистой рта. Среди осмотренных детей в возрасте до 1 года из полных и восстановленных семей отмечалась высо-

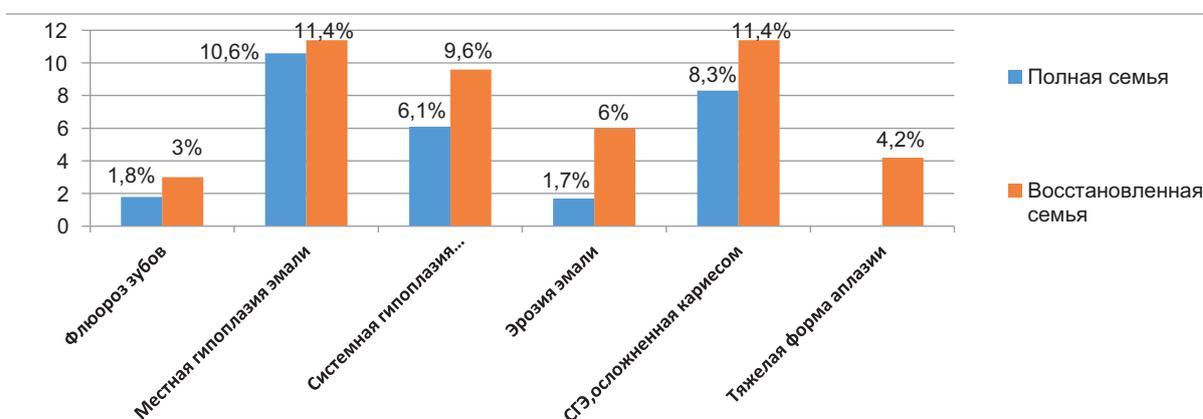


Рис. 5. Частота распространенности некариозных заболеваний среди детей дошкольного возраста из полных и восстановленных семей в зависимости от нозологии

Fig.5. Incidence of non-carious diseases among preschool children from nuclear and reconstituted families by nosology

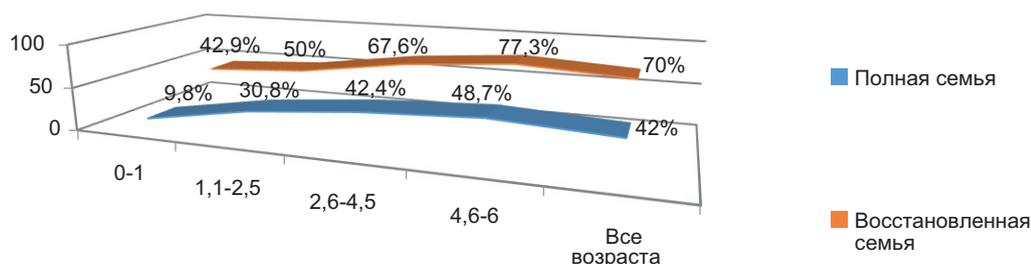


Рис.6. Распространенность заболеваний пародонта среди детей из полных и восстановленных семей

Fig.6. Prevalence of periodontal diseases among children from nuclear and reconstituted families



Рис.7. Частота распространенности заболеваний пародонта в зависимости от нозологии среди детей дошкольного возраста у детей из полных и восстановленных семей  
 Fig.7. Incidence of periodontal disease by nosology among preschool children from nuclear and reconstituted families

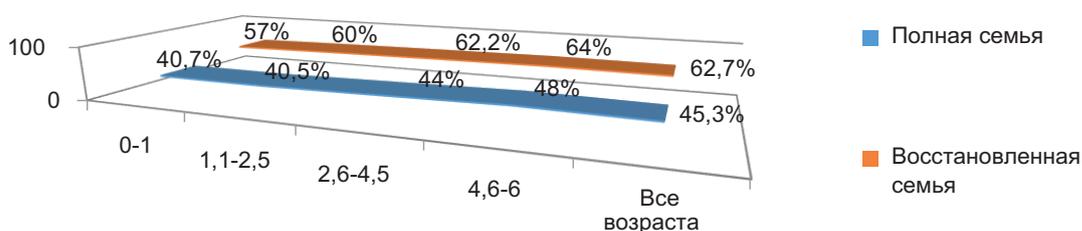


Рис.8. Распространенность заболеваний слизистой рта среди детей из полных и восстановленных семей  
 Fig.8. Prevalence of mucosal tissues diseases among children from nuclear and reconstituted families

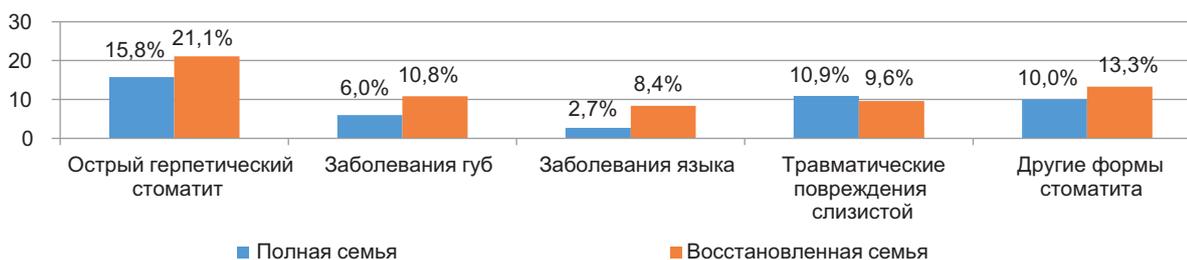


Рис.9. Частота распространенности заболеваний слизистой рта у детей из полных и восстановленных семей в зависимости от нозологии болезней  
 Fig.9. Prevalence frequency of mucosal tissues among preschool children from nuclear and reconstituted families

кая распространенность заболеваний слизистой рта –  $40,7 \pm 1,119\%$  случаев и  $57,0 \pm 3,843\%$  случаев, соответственно. Наиболее высокие показатели распространенности заболеваний слизистой рта были отмечены среди детей в возрасте 4,6-6 лет, как среди детей из восстановленных семей ( $64,0 \pm 3,726\%$ ), так и среди детей из полных семей ( $45,3 \pm 1,133\%$ ) по сравнению с детьми других возрастов (рис. 8).

При анализе данных о частоте распространенности заболеваний слизистой рта в зависимости от нозологии болезней нами было установлено, что дети из полных семей и восстановленных семей наиболее часто оказались подвержены острому герпетическому стоматиту. Среди детей из полных семей данное заболевание рта встречалось в 15,8% случаях, среди детей из восстановленных семей в 21,1% случаях. Наименее распространенным оказались среди детей из полных и восстановленных семей заболевания языка – 2,7% случаев и 8,4% случаев, соответственно (рис. 9).

Для изучения силы влияния типа семьи на развитие стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста проведен однофакторный дисперсионный анализ (см. табл. 3). Из таблицы 3 видно, что по силе влияния на развитие стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста, проживающих в полной семье первое место заняли ЗЧА ( $\eta^2=2,7\%$ ,  $P<0,05$ ), второе место – болезни пародонта ( $\eta^2=2,01\%$ ,  $P<0,05$ ), третье – кариес зубов ( $\eta^2=1,91\%$ ,  $P<0,05$ ), четвертое – болезни слизистой оболочки полости рта ( $\eta^2=1,87\%$ ,  $P<0,05$ ). Проживание детей дошкольного возраста в полных семьях не повлияло на развитие некариозных заболеваний. В восстановленных семьях у детей дошкольного возраста по силе влияния семьи первое место заняли ЗЧА ( $\eta^2=9,83\%$ ,  $P<0,001$ ), второе – кариес зубов ( $\eta^2=7,50\%$ ,  $P<0,001$ ), третье – болезни пародонта ( $\eta^2=5,2\%$ ,  $P<0,05$ ), четвертое – слизистой оболочки полости рта ( $\eta^2=3,2\%$ ,  $P<0,05$ ), пятое место заняли некариозные болезни ( $\eta^2=2,1\%$ ,  $P<0,05$ ).

Сила влияния типа семьи у детей дошкольного возраста основными стоматологическими заболеваниями, проживающих в полных и восстановленных семьях

The power of family type influence in preschool children with underlying dental diseases, living in nuclear and reconstituted families

Тип семьи	Нозология болезней									
	Распространенность кариеса зубов	$\eta^2=$ %	Распространенность некариозных заболеваний	$\eta^2=$ %	Распространенность заболеваний пародонта	$\eta^2=$ %	Распространенность заболеваний слизистой оболочки рта	$\eta^2=$ %	Распространенность зубочелюстных аномалий	$\eta^2=$ %
Полная семья	60,5± 1,383	$\eta^2=$ 1,91 P< 0,05	28,4± 1,03	$\eta^2=$ 1,6 P> 0,05	42,0± 1,734	$\eta^2=$ 2,01 P< 0,05	45,3± 1,133	$\eta^2=$ 1,87 P< 0,05	56,1± 1,13	$\eta^2=$ 2,7 P< 0,05
Ранговое место		3		5		2		4		1
Восстановленная семья	78,9± 3,166	$\eta^2=$ 7,50 P< 0,01	45,8± 3,315	$\eta^2=$ 2,1 P< 0,05	70,0± 3,557	$\eta^2=$ 5,2 P< 0,05	62,7± 3,753	$\eta^2=$ 3,2 P< 0,05	78,9± 3,166	$\eta^2=$ 9,83 P< 0,001
Ранговое место		2		5		3		4		1

Таким образом, изучение стоматологической заболеваемости среди детей дошкольного возраста, проживающих в полных и восстановленных семьях, выявило их высокую распространенность. В свою очередь стоматологическая заболеваемость среди детей, проживающих в полных и восстановленных семьях, имела свои различия.

**Выводы:** 1. Стоматологические заболевания детей дошкольного возраста, проживающих в полных и восстановленных семьях, высоко распространены среди детей во всех возрастных группах. Первые признаки стоматологических болезней были выявлены у обследованных детей до 1 года.

2. Наиболее высокая распространенность основных стоматологических заболеваний среди детей дошкольного возраста, проживающих в полных и восстановленных семьях, приходится на детей возраста 4,6-6 лет.

3. Установлено, что кариесу и его осложнениям среди всех возрастных групп были подвержены дети из полных семей в 56,1±1,129 %, из восстановленных – 81,3±3,026%.

4. Интенсивность кариозных поражений и у детей из полных семей достигала 3,05 на 1 обследованного ребенка, из восстановленных семей – 4,18 на 1 обследованного ребенка.

5. Распространенность некариозных поражений среди детей всех возрастных групп у детей из полных семей достигала 28,4±1,03% случаев, у детей из восстановленных этот показатель достигал 45,8±0,99% случаев (p<0,05).

6. Распространенность заболеваний пародонта среди детей из полных семей достигала 42,0±1,123% случаев, у детей из восстановленных семей – 70,0±3,556% случаев (p<0,001).

7. Распространенность зубочелюстных аномалий среди обследованных детей из полных семей составила 56,1±1,129 %, из восстановленных семей – 78,9±3,166% случаев (p<0,05).

8. Распространенность заболеваний слизистой рта у детей дошкольного возраста из полных семей составила 45,3±1,133%, в то время как у детей из восстановленных семей – 62,7±3,753% случаев (p<0,05).

Полученные данные о наличии взаимосвязи типа семьи и стоматологической заболеваемости у детей дошкольного возраста можно использовать при разработке комплексных программ по охране здоровья матери и ребенка, индивидуальных программ по профилактике стоматологических заболеваний с учетом типа семьи и возраста ребенка.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии 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. Арзуманян А.Г., Фомина А.В. Изучение распространенности и структуры зубочелюстных аномалий среди детей и подростков // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – № 1. – С. 14–18. [Arzumanyan AG, Fomina AV. Izuchenie rasprostranennosti i struktury zubochelestnykh anomalij sredi detej i podrostkov [Study of the prevalence and structure of maxillary abnormalities among children and adolescents]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij [Bulletin of contemporary clinical medicine]. 2019; 1: 14–18. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16244
2. Сериков В.С. Систематический обзор экономических оценок профилактики кариеса молочных зубов у детей дошкольного возраста // Азимут научных исследований: экономика и управление. – 2021. – №1(34). – С.287–290. [Serikov VS. Sistematičeskij obzor ekonomičeskikh ocenok profilaktiki kariesa molochnyh zubov u detej doškol'nogo vozrasta [A systematic review of economic estimates of prevention of milk tooth caries in preschool children]. Azimut naučnyh issledovanij: ekonomika i upravlenie [Research Azimuth: Economic s and Governance]. 2021; 1 (34): 287-290. (In Russ.)].
3. Галиуллин А.Н., Шамсияров Н.Н. Стратегия развития демографических процессов в мегаполисе // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 2. – С.48–51. [Galiullin AN, Shamsiyarov NN. Strategiya razvitiya demogra cheskikh protsessov v megapolise [Strategy for the development of demographic processes in the metropolis]. Fundamental'nyye issledovaniya [Fundamental research]. 2014; 2: 48-51. (In Russ.)].
4. Craig MH, Scott JM, Slayton RL, Walker AL, Chi DL. Preventive dental care use for children with special health care needs in Washington's Access to Baby and Child Dentistry program. J Am Dent Assoc. 2019; 150 (1): 42-48. DOI: 10.1016/j.adaj.2018.08.026
5. Zohoori FV, Omid N, Sanderson RA, Valentine RA, Maguire A. Fluoride retention in infants living in fluoridated and non-fluoridated areas: effects of weaning. Br J Nutr. 2019; 1: 74-81. DOI: 10.1017/S0007114518003008
6. Никитина Е.С., Худоршков Ю.Г., Комиссарова Н.О. Распространенность и структура зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста в г. Омск и в г. Тара Омской области // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2019. – № 1. – С.11–14. [Nikitina ES, Hudorshkov YuG, Komissarova NO. Rasprostranennost' i struktura zubochelestnykh anomalij u detej doškol'nogo vozrasta v gorode Omsk i v gorode Tara Omskoj oblasti [Prevalence and structure of maxillary anomalies in preschool children in Omsk and Tara, Omsk Region]. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika [Kids dentistry and prevention]. 2019; 1: 11–14. (In Russ.)]. DOI: 10.33925/1683-3031-2019-19-69-11-14
7. Бароева А.Р., Мамиева С.С. Особенности патогенеза и профилактики раннего детского кариеса // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6, №1. [Baroeva AR, Mamieva SCh. Osobennosti patogenez a i profilaktiki rannego detskogo kariesa [Features of pathogenesis and prevention of early childhood caries]. Sovremennyye voprosy biomeditsiny [Modern biomedicine issues]. 2022; 6 (1). (In Russ.)]. <https://svbskfmba.ru/images/journals/2022-1/Baroeva2022.pdf?ysclid=lrzf48y3w560949881>. DOI: 10.51871/2588-0500\_2022\_06\_01\_1
8. Олесов Е.Е., Каганова О.С., Миргазизов М.З., [и др.]. Результативность устранения зубочелюстных аномалий у детей младшего школьного возраста // Медицина экстремальных ситуаций. – 2020. – №2. – С.170–173. [Olesov EE, Kaganova OS, Mirgazizov MZ, Olesova VN, Fazylova TA. Rezul'tativnost' ustraneniya zubochelestnykh anomalij u detej mladšhego shkol'nogo vozrasta [Effectiveness of elimination of jugular anomalies in primary school children]. Medicina ekstremal'nyh situacij [Medicine of extreme situations]. 2020; 2:170–173. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultativnost-ustraneniya-zubochelestnykh-anomalij-u-detey-mladshhego-shkolnogo-vozrasta>
9. Birpou E, Agouropoulos A, Twetman S, Kavvadia K. Validation of different Cariogram settings and factor combinations in preschool children from areas with high caries risk. Int J Paediatr Dent. 2019; 29 (4): 448-455. DOI: 10.1111/jpd.12476.
10. Кесаева Р.Э. Взаимодействие семьи и медицины в современном обществе: автореф. дис. д-ра социол. наук: 14.00.52 / Рита Эльбрусовна Кесаева; Волгоград. гос. мед. ун-т-Волгоград, 2006. – 48 с. [Kesaeva RE. Vzaimodejstvie sem'i i mediciny v sovremennom obshchestve: Avtoreferat dissertacii doctora sociologičeskikh nauk [Interaction of family and medicine in modern society: abstract dissertation for the doctor of sociological sciences]. Volgograd: Volgogradskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [Volgograd: Volgograd State Medical University]. 2006; 48 p. (In Russ.)].
11. Гунт Ю.Н., Ланских М.В., Доронина Н.Н. Влияние типа семьи на развитие тревожности у детей младшего школьного возраста // Вестник Вятского Государственного Университета. – 2020. – № 3, вып. 137. – С.136–145. [Gunt YuN, Lanskih MV, Doronina NN. Vliyanie tipa sem'i na razvitie trevozhnosti u detej mladšhego shkol'nogo vozrasta [Effect of familytype on the development of anxiety in primary school children]. Vestnik Vyatskogo Gosudarstvennogo Universiteta [Bulletin of Vyatka State University]. 2020; 2 (137): 136-145. (In Russ.)].
12. Шокиров Д.А., Ризаев Ж.А., Хасанова Л.Э. Профилактика кариеса зубов у детей младшего школьного возраста // Stomatologiya. – 2020. – №3. – С.50–53. [Shokirov DA, Rizaev ZhA, Hasanova LE. Profilaktika kariesa zubov u detej mladšhego shkol'nogovozrasta [Prevention of dental caries in primary school children]. Stomatologiya [Dentistry]. 2020; 3: 50-53. (In Russ.)]. DOI: 10.34920/2091-5845-2020-69
13. Смоляр Н.И., Малко Н.В. Динамика количества лейкоцитов в ротовой жидкости детей с хроническим катаральным гингивитом, проживающих на загрязненных территориях с дефицитом фтора и йода // Стоматология. – 2019. – № 2. – С.67–70. [Smolyar NI, Malko NV. Dinamika količestva lejkocitov v rotovoj zhidkosti detej s hroničeskim kataral'nym gingivitom, prozhivayushchih na zagryaznennyh territoriyah s deficitom fluorajioda [Dynamics of the number of white blood cells in the oral fluid of children with chronic catarrhal ingivitisliving in contaminated areas with fluorine and iodine deficiency]. Stomatologiya [Dentistry]. 2019; 2: 67-70. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/stomat20199802167
14. Анистратова С.И. Значение социально-экономического положения семьи в развитии основных стоматологических заболеваний у детей школьного возраста: дис. канд. мед. наук: 14.02.05 / Светлана Игоревна Анистратова; Волгоград. гос. мед. ун-т. - Волгоград, 2015. – 167с. [Anistratova SI. Znachenie social'no-ekonomičeskogo polozheniya sem'i v razvitii osnovnyh stomatologičeskikh zabolevanij u detej shkol'nogovozrasta: disertaciya kandidata medicinskih nauk [The importance of the socio-economic situation of the family in the development of basic dental diseases in school-age children: dissertation of a candidate medical sciences]. Volgograd:

Volgogradskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [Volgograd: Volgograd State Medical University]. 2015: 167 p. (In Russ.)]

15. Хадыева М.Н., Галиуллин А.Н., Якимова Ю.Ю. Оценка распространенности кариеса зубов и его осложнений у детей дошкольного возраста с учетом типа семьи и морфофункционального развития ребенка // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2023. – №2 (77). – С.5–12. [Hadyeva MN, Galiullin AN, YAkimova YuYu. [Ocenka rasprostranennosti kariesa zubov i ego oslozhnenij u detej doskol'nogo vozrasta s uchetom tipa sem'i i morfofunkcional'nogo razvitiya rebenka [Assessment of the prevalence of dental caries and its complications in preschool children, taking into account the family type and morphofunctional development of the child]. Obshchestvennoe zdorov'e i zdravooohranenie [Public health and health care]. 2023; 2 (77): 5-12. (In Russ.)]. DOI: 10.56685/18120555\_2023\_77\_2\_5
16. Грунт Е. В. Модели и типы современной российской семьи: региональный аспект / Е. В. Грунт // XXI Международная конференция памяти профессора Л. Н. Когана «Культура, личность, общество в современном мире: методология, опыт эмпирического исследования», 22-23 марта 2018 г., Екатеринбург. – Екатеринбург: УрФУ, 2018. – С. 1147-1162. [Grunt EV. Modeli i tipy sovremennoj rossijskoj sem'i: regional'nyj aspekt [Models and types of modern Russian family: regional aspect]. Ekaterinburg: XXI Mezhdunarodnaya konferenciya pamyati professora LN Kogana «Kul'tura, lichnost', obshchestvo v sovremennom mire: metodologiya, opyt empiricheskogo issledovaniya [Ekaterinburg: International conference in memory of Professor LN Kogan "Culture, personality, society in the modern world: methodology, experience of empirical research"]. 2018; 1147-1162. (In Russ.)]. <http://elar.urfu.ru/handle/10995/58962>

## ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗРЫВА ШЕЙКИ МАТКИ В РОДАХ

**ХВОРОСТУХИНА НАТАЛИЯ ФЕДОРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5864-3397, Scopus Author ID: 56801899300, SPIN-код: 4804-8075, Author ID: 466181, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: +7 927 277 79-35.

E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

**БАХМАЧ ВЛАДИСЛАВ ОЛЕГОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4644-0357, SPIN-код: 5002-4660, AuthorID: 1212795, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии имени профессора Н. Е. Штерна ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: +7 987 831 69 59. E-mail: bakchmach@mail.ru

**ТРУШИНА ОКСАНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1019-1907, SPIN-код: 4188-8722, AuthorID: 890928, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: +7 900 314 67 89. E-mail: pilot.med@mail.ru

**КОЛЕСНИКОВА ЕКАТЕРИНА АНАТОЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-0816-0477, SPIN-код: 1644-0270, AuthorID: 989729, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: +7 904 242 37 47. E-mail: kolesik06@yandex.ru

**ОДНОКОЗОВА ОКСАНА СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8092-020X, SPIN-код: 5711-4577, AuthorID: 567215, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: +7 917 209 55 01. E-mail: oxano4ka5@mail.ru

**ЧУПАХИН РУСЛАН ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-7823-7508, SPIN-код: 3450-8993, AuthorID: 1133191, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: +7 967 501 23 73. E-mail: chupahinrv13@gmail.com

**Реферат. Введение.** Преждевременный разрыв плодных оболочек продолжает оставаться одной из актуальных проблем современного акушерства, поскольку именно с этой патологией ассоциируется высокая частота неблагоприятных исходов беременности. Также не менее важной задачей в акушерстве и гинекологии остается проблема родового травматизма матери, в том числе разрывов шейки матки, частота которых варьирует от 6 до 15%. **Цель.** Изучить влияние преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности на частоту разрыва шейки матки в родах и выявить факторы риска акушерского травматизма шейки матки при срочных родах, осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй родов за 2019-2020 годы по данным перинатального центра Саратовской Городской клинической больницы № 8. В основную группу были включены 894 истории одноплодных срочных родов через естественные родовые пути, осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек, в группу контроля – 6735 истории родов женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути при своевременном разрыве плодных оболочек. В дальнейшем в основной группе выделены подгруппы: 1-я (n=101) – пациентки с преждевременным разрывом плодных оболочек при доношенном сроке гестации, срочные роды которых осложнились разрывом шейки матки, 2-я (n=336) – женщины с преждевременным разрывом плодных оболочек при срочных родах при отсутствии родового травматизма матери. При анализе медицинской документации особое внимание уделено данным анамнеза, особенностям течения и исходам родов. Для статистической обработки данных использованы программы «Excel MS» и «Statistica 7.0». Статистически значимыми считали отличия показателей при  $p < 0,05$ . **Результаты и их обсуждение.** Вероятность преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности возрастает у пациенток с предстоящими первыми родами в 1,6 раза ( $\chi^2=173,49$ ,  $p < 0,001$ ), с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (абортами, выкидышами, генитальной патологией) и сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями (85,9%). В основной группе выявлено увеличение частоты возникновения аномалий родовой деятельности (в 3 раза), острого дистресса плода (в 1,9 раза), что повышало удельный вес использования в родах оперативных пособий (в 2,7 раза) и риск акушерского травматизма матери (до 63,4%), в том числе разрыва шейки матки до 11,3%. **Выводы.** Преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенном сроке гестации повышает риск разрыва шейки матки в родах в 10,3 раза. К факторам риска разрыва шейки матки при данной акушерской ситуации следует относить первые роды (57,4%;  $p=0,003$ ) при отсутствии биологической готовности родовых путей («незрелая» и «недостаточно зрелая» шейка матки – 76,2%), развитие слабости родовой деятельности (12,9%), использование оперативных пособий при родоразрешении (вакуум-экстракции плода, эпизиотомии – 32,7%).

**Ключевые слова:** срочные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, разрывы шейки матки, факторы риска.

**Для ссылки:** Хворостухина Н.Ф., Бахмач В.О., Трушина О.В. [и др.]. Преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности как фактор риска разрыва шейки матки в родах // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С. 63–70. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).63-70.

# PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES IN FULL-TERM PREGNANCIES AS A RISK FACTOR OF UTERINE CERVIX RUPTURES IN CHILDBIRTH

**KHVOROSTUKHINA NATALIA F.**, ORCID ID: 0000-0002-5864-3397, Scopus Author ID: 56801899300, SPIN code: 4804-8075, Author ID: 466181, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel.: +7 927 277 79-35. E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

**BAKHMACH VLADISLAV O.**, ORCID ID: 0000-0002-4644-0357, SPIN code: 4804-8075, Author ID: 466181, Assistant Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel.: +7 987 831 69 59. E-mail: bakchmach@mail.ru

**TRUSHINA OKSANA V.**, ORCID ID: 0000-0003-1019-1907, SPIN code: 4188-8722, Author ID: 890928, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel.: +7 900 314 67 89. E-mail: pilot.med@mail.ru

**KOLESNIKOVA EKATERINA A.**, ORCID ID: 0000-0002-0816-0477, SPIN code: 1644-0270, Author ID: 989729, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel.: +7 904 242 37 47. E-mail: kolesik06@yandex.ru

**ODNOKOZOVA OKSANA S.**, ORCID ID: 0000-0001-8092-020X, SPIN code: 5711-4577, Author ID: 567215, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel.: +7 917 209 55 01. E-mail: oxano4ka5@mail.ru

**CHUPAKHIN RUSLAN V.**, ORCID ID: 0000-0001-7823-7508, SPIN code: 3450-8993, Author ID: 1133191, Assistant Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel.: +7 967 501 23 73. E-mail: chupahinrv13@gmail.com

**Abstract. Introduction.** Premature rupture of membranes continues to be one of the urgent problems in modern obstetrics, since it is exactly the pathology a high frequency of unfavorable pregnancy outcomes is associated with. At the same time, an equally important task in obstetrics and gynecology remains the problem of maternal birth injuries, including cervical ruptures, the frequency of which ranges 6 to 15 %. **Aim.** To study how premature ruptures of membranes in full-term pregnancies affect the frequency of cervical ruptures in childbirth and to identify the risk factors of cervical injuries in at-term labor complicated by premature rupture of membranes. **Materials and Methods.** A retrospective analysis of birth histories for the years 2019-2020 was carried out according to the data of the perinatal center at Saratov City Clinical Hospital No. 8. The study group included 894 histories of single at-term vaginal deliveries complicated by premature rupture of membranes, while the control group included 6,735 birth histories of women whose vaginal deliveries were performed with timely ruptures of membranes. Later, we identified subgroups within the study group: Subgroup 1 (n=101) included patients with premature rupture of membranes at full-term gestation, whose at-term labors were complicated by uterine cervix ruptures, while Subgroup 2 (n=336) included women with premature ruptures of membranes during at-term labors without any maternal birth traumas. When analyzing medical records, special attention was paid to the anamnesis details and to the special aspects of birth courses and outcomes. Statistical data processing was performed using the MS Excel and Statistica 7.0 software programs. Differences in indications were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . **Results and Discussion.** Probability of premature ruptures of membranes during full-term pregnancy increases in patients expecting their first childbirth by 1.6 times ( $\chi^2 = 173.49$ ;  $p < 0.001$ ), those with a burdened obstetric/gynecological history, such as abortions, miscarriages, and genital pathology, and those with concomitant extragenital diseases (85.9%). In the study group, we identified an increase in the incidence of labor anomalies (by 3 times) and acute fetal distress (by 1.9 times), which increased the proportion of using surgical aids in childbirth (by 2.7 times) and the risk of obstetric injuries to the mother (by up to 63.4%), including uterine cervix ruptures by up to 11.3%. **Conclusions.** Premature rupture of membranes at full-term gestation increases the risk of uterine cervix ruptures in childbirth by 10.3 times. In this obstetric context, the uterine cervix rupture risk factors should include the first birth (57.4%;  $p = 0.003$ ) in the absence of biological readiness of the birth canal ("unripe" or "insufficiently ripe" uterine cervix, 76.2%), development of ineffective uterine contractions (12.9%), and the use of surgical aids in delivery (vacuum-assisted deliveries and episiotomies, 32.7%).

**Keywords:** term birth, premature rupture of membranes, uterine cervix rupture, risk factor.

**For reference:** Khvorostukhina NF, Bakhmach VO, Trushina OV, et al. Premature rupture of fetal membranes in full-term pregnancy as a risk factor for cervical rupture in childbirth. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 63-70. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).63-70.

**Введение.** Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) продолжает оставаться одной из актуальных проблем современного акушерства, поскольку именно с этой патологией ассоциируется высокая частота неблагоприятных исходов беременности. По данным литературы, удельный вес ПРПО при преждевременных родах достигает 38-51%, негативно отражаясь на показателях перинатальной заболеваемости и смертности [1-

4]. В то же время существует мнение, что ПРПО при доношенной беременности повышает вероятность не только реализации гнойно-септических инфекций у матери и новорожденного, но и относится к факторам риска возникновения акушерского травматизма [5-7]. При этом проблема родового травматизма матери, в том числе разрыва шейки матки, частота которого варьирует от 6 до 15%, является не менее важной задачей в акушерстве и гинекологии [8-10].

Особого внимания акушеров-гинекологов заслуживают ситуации, ассоциированные с ПРПО и отсутствием биологической готовности родовых путей – «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейки матки при доношенном сроке гестации. Продолжаются дискуссии о преимуществах и эффективности использования различных методов подготовки шейки матки при данной акушерской ситуации с целью повышения частоты родоразрешения через естественные родовые пути и минимизации осложнений [11-13]. Однако, однозначного мнения о влиянии ПРПО на частоту возникновения разрывов шейки матки до настоящего времени не существует.

Вместе с тем следует отметить, что проблема травматизма мягких тканей родовых путей не теряет своей значимости в акушерстве на протяжении долгих лет [14, 15]. Несмотря на широкое внедрение современных клинических рекомендаций, усовершенствование тактики ведения родов при различных акушерских ситуациях, частота травм шейки матки в процессе родового акта не имеет тенденции к снижению [6, 16, 17].

При этом многие ученые едины во мнении о непосредственной связи родовой травмы шейки матки с многочисленными нарушениями в функционировании женских половых органов, наиболее частыми проявлениями которых становятся цервикальная патология, бесплодие и привычное невынашивание беременности [18-20]. Отрицательное воздействие разрывов шейки матки в родах на качество жизни и репродуктивное здоровье женщин [8, 18, 19, 21] подталкивает исследователей к поиску новых решений данной медицинской проблемы.

**Цель исследования.** Изучить влияние ПРПО при доношенной беременности на частоту разрыва шейки матки в родах и выявить факторы риска акушерского травматизма шейки матки при срочных родах, осложненных ПРПО.

**Материал и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ историй родов за 2019-2020 годы по данным перинатального центра ГУЗ «Саратовская Городская клиническая больница № 8». Всего за двухлетний период зарегистрировано 11461 родов, из них одноплодных срочных родов через естественные родовые пути, осложненных ПРПО – 894 (7,8%), которые составили основную группу. В группу контроля были включены 6735 истории (58,8%) родоразрешения женщин через естественные родовые пути при своевременном разрыве плодных оболочек (СРПО). В дальнейшем для определения факторов риска акушерского травматизма шейки матки в основной группе выделено 2 подгруппы: 1-я подгруппа представлена пациентками с ПРПО при доношенном сроке гестации, срочные роды которых осложнились разрывом шейки матки различной степени ( $n=101$ ), 2-я подгруппа ( $n=336$ ) – женщинами с ПРПО при срочных родах и отсутствием родового травматизма матери. Критерии включения в исследование стали: одноплодная беременность в сроки гестации более 37,1 недель, завершившаяся срочными родами через естественные родовые пути при СРПО (контрольная группа) и осложненными ПРПО (основная группа).

Критерии исключения: многоплодная беременность, срочные одноплодные роды с использованием инструментальной амниотомии, роды, завершившиеся операцией кесарева сечения. Критериями включения в 1-ю и 2-ю подгруппы являлись: одноплодная беременность в сроки гестации более 37,1 недель, завершившаяся срочными родами через естественные родовые пути, осложненными ПРПО и разрывом шейки матки (1-я подгруппа), и при отсутствии травм мягких родовых путей (2-я подгруппа). Критерии исключения из подгрупп: ПРПО при преждевременных родах; многоплодная беременность; завершение срочных родов, осложненных ПРПО, операцией кесарева сечения; выполнение в родах эпизиотомии в связи с угрозой разрыва промежности; наличие изолированных ссадин и разрывов слизистой влагалища, вульвы и промежности. Обследование и лечение беременных и родильниц в группах осуществлялось в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями, утвержденными МЗ РФ [9, 22, 23]. При анализе медицинской документации особое внимание уделено данным анамнеза, особенностям течения и исходам родов.

Работа выполнена после одобрения этического комитета и получения добровольного информированного согласия женщин.

Для статистической обработки данных использованы программы «Excel MS» и «Statistica 7.0». Проверка исходных данных на соответствие нормальному распределению признака осуществлялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные показатели представляли в виде средних арифметических значений ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ). Различия между двумя средними значениями параметров оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента (статистически значимыми считали отличия при  $p<0,05$ ). Номинальные данные указывали в виде абсолютных значений ( $n$ ) и процентных долей (%). Для сравнения номинальных данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Оценка степени статистических различий между номинальными данными выполнялась на основании расчета показателей отношения шансов ( $OR$ ) и относительного риска ( $RR$ ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Средний возраст пациенток, включенных в основную и контрольную группы, варьировал от 18 до 47 лет и составил  $34,5\pm 6,7$  и  $32,9\pm 7,2$ , соответственно, что не имело статистически значимых различий ( $p=0,87$ ). В основной группе преобладали первородящие 530/894 (59,3%) против числа женщин с повторными родами 364/894 (40,7%) ( $\chi^2 = 61,65$ ,  $p<0,001$ ;  $RR$  1,46 95%ДИ 1,32;1,60). В контрольной группе наоборот преобладали повторнородящие: 4283/6735 (63,6%) против 2452/6735 (36,4%) ( $\chi^2 = 995,6$ ,  $p<0,001$ ;  $RR$  1,73 95%ДИ 1,68;1,81). По нашим данным вероятность ПРПО при доношенной беременности возрастала в 1,6 раза у пациенток с предстоящими первыми родами ( $\chi^2 = 173,49$ ,  $p<0,001$ ;  $OR$  2,54 95%ДИ 2,21;2,93) (табл. 1). Вместе с тем, анамнез беременных основной группы чаще был отягощен перенесенными в прошлом абортными ( $OR$  12,58

95%ДИ 10,32;15,32) и самопроизвольными выкидышами (OR 30,26 95%ДИ 24,03;38,09). Удельный вес воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе женщин основной группы в 5,6 раза превышал показатель контрольной группы (OR 6,6 95%ДИ 5,23;8,31), цервикальной патологии – в 2,5 раза (OR 2,90 95%ДИ 2,43;3,36), Реже среди гинекологической патологии в анамнезе пациенток обеих групп прослеживались доброкачественные новообразования яичников, миома матки и генитальный эндометриоз, с превалированием частоты встречаемости заболеваний в основной группе (табл. 1).

Кроме того, обращало на себя внимание снижение индекса соматического здоровья беременных основной группы (табл. 1). Следует признать, что по мнению многих ученых ПРПО в большей мере ассоциируется с низким индексом здоровья женщин и наличием у беременных хронических или острых экстрагенитальных заболеваний, патологии половых органов, что негативно отражается как на течении, так и на исходах гестации [24-27].

По нашим данным заболевания системы кровообращения, в виде вегетососудистой дистонии, хронической артериальной гипертензии, варикозной болезни, у беременных с ПРПО выявлялись чаще в 18 раз (OR 30,11 95%ДИ 24,47;37,06), хронический гастрит и холецистит – в 3,5 раза (OR 4,20 95%ДИ 3,49;5,05), очаги хронической инфекции верхних

дыхательных путей – в 5,2 раза (OR 6,07 95%ДИ 4,91;7,50), мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит) – в 9,3 раза (OR 10,68 95%ДИ 8,13;14,02), избыточная масса тела или ожирение констатировались в 3 раза чаще (OR 3,11 95%ДИ 2,28;4,25) по отношению к аналогичным параметрам контрольной группы (табл. 1).

Сравнительный анализ особенностей течения родового акта (табл. 2) показал высокую частоту развития аномалий сократительной деятельности матки в основной группе – в каждом четвертом наблюдении (OR 3,49 95%ДИ 2,92;4,18).

Дискоординация родовой деятельности у женщин при срочных родах, осложненных ПРПО, в сравнении с показателем контрольной группы фиксировалась чаще в 2,8 раза (OR 3,12 95%ДИ 2,54;3,84), быстрые роды – в 2,3 раза (OR 2,40 95%ДИ 1,61;3,57), слабость родовой деятельности – в 6,4 раза (OR 6,24 95%ДИ 3,81;10,23). Кроме того, по нашим данным в основной группе в процессе родового акта значительно повышался риск возникновения острого дистресса плода – в 2 раза (OR 1,91 95%ДИ 1,41;2,59), угрозы разрыва промежности – в 4,8 раза (OR 6,05 95%ДИ 5,01;7,30), способствуя увеличению частоты применения в этой группе оперативных пособий: вакуум-экстракции плода – в 2 раза (OR 2,03 95%ДИ 1,51;2,71), эпизиотомии – в 3 раза (OR 3,64 95%ДИ 3,07;4,32). При этом в группе пациенток с

Таблица 1

Общая характеристика групп

Table 1

General characteristics of the groups

Параметры Parameters	Основная группа / Main group (n=894)	Контрольная группа / Control group (n=6735)	χ <sup>2</sup>	p
	Акушерско-гинекологический анамнез / Obstetric and gynecological history			
	n (%)	n (%)		
Первородящие / Primiparous	530 (59,3)	2452 (36,4)	173,49	<0,001
Повторнородящие / Multiparous	364 (40,7)	4283 (63,6)	173,49	<0,001
Аборты / Abortions	263 (29,4)	216 (3,2)	921,46	<0,001
Трубная беременность / Tubal pregnancy	22 (2,5)	3 (0,04)	141,08	<0,001
Самопроизвольный выкидыш / Spontaneous miscarriage	308 (34,5)	115 (1,7)	1615,8	<0,001
Цервикальная патология / Cervical pathology	207 (23,2)	634 (9,4)	151,93	<0,001
Воспалительные заболевания гениталий / Inflammatory diseases of the genitals	141 (15,8)	186 (2,8)	325,62	<0,001
Новообразования яичников / Ovarian neoplasms	87 (9,7)	12 (0,18)	562,38	<0,001
Миома матки / Uterine fibroids	59 (6,6)	5 (0,07)	403,98	<0,001
Эндометриоз / Endometriosis	38 (4,3)	4 (0,06)	253,22	<0,001
Экстрагенитальные заболевания / Extragenital diseases				
Заболевания системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	371 (41,5)	155 (2,3)	1888,9	<0,001
Заболевания желудочно-кишечного тракта / Diseases of the gastrointestinal tract	202 (22,6)	438 (6,5)	265,92	<0,001
Хронический ринит, тонзиллит, фарингит, бронхит / Chronic rhinitis, tonsillitis, pharyngitis, bronchitis	166 (18,6)	244 (3,6)	346,65	<0,001
Заболевания мочевыделительной системы / Diseases of the urinary system	125 (14,0)	101 (1,5)	427,79	<0,001
Избыточная масса тела, ожирение / Overweight, obesity	58 (6,5)	147 (2,2)	56,07	<0,001
Отсутствие патологии / Without pathology	126 (14,1)	5937 (88,2)	2653,4	<0,001

## Особенности течения родового акта в группах

Table 2

## Features of the course of the birth act in groups

Параметры Parameters	Основная группа / Main group (n=894)	Контрольная группа / Control group (n=6735)	$\chi^2$	p
	n (%)	n (%)		
Аномалии родовой деятельности / Anomalies of labor activity	206 (23,0)	532 (7,9)	207,14	<0,001
Дискоординация родовой деятельности / Discoordination of labor activity	144 (16,1)	390 (5,8)	129,04	<0,001
Быстрые роды / Quick delivery	33 (3,7)	106 (1,6)	19,78	<0,001
Слабость родовой деятельности / Weakness of labor activity	29 (3,2)	36 (0,5)	68,58	<0,001
Острый дистресс плода / Acute fetal distress	55 (6,2)	223 (3,3)	18,14	<0,001
Гипертермия / Hyperthermia	12 (1,3)	0 (0,0)	90,55	<0,001
Угроза разрыва промежности / Threat of rupture of the perineum	216 (24,2)	337 (5,0)	430,83	<0,001
Эпизиотомия / Episiotomy	234 (26,2)	598 (8,8)	242,98	<0,001
Вакуум-экстракция плода / Vacuum extraction of the fetus	61 (6,8)	235 (3,5)	23,52	<0,001
Разрыв вульвы, влагалища и промежности / Rupture of the vulva, vagina and perineum	223 (24,9)	53 (0,8)	1320,9	<0,001
Разрыв шейки матки / Rupture of the cervix	101 (11,3)	74 (1,1)	366,28	<0,001
Отсутствие акушерского травматизма матери / No obstetric traumatism of the mother	336 (37,6)	6010 (89,2)	1505,15	<0,001

ПРПО при доношенной беременности возрастала вероятность акушерской травмы мягких родовых путей: вульвы, влагалища и промежности – в 31,1 раза (OR 41,90 95%ДИ 30,74;57,12), шейки матки – в 10,3 раза (OR 11,47 95%ДИ 8,42;15,61) (табл. 2).

На следующем этапе мы провели детальное изучение основных факторов риска акушерского травматизма шейки матки при срочных родах, осложненных ПРПО (табл. 3). Для этой цели из основной группы мы выделили две подгруппы: 1-я – женщины с разрывом шейки матки после срочных родов, осложненных ПРПО (n=101), 2-я – пациентки без родовой травмы мягких родовых путей, включая эпизиотомию (n=336). По нашим данным вероятность разрыва шейки матки при срочных родах, осложненных ПРПО, статистически значимо (в 1,4 раза) возрастала у первородящих женщин – 58/101 (57,4%) ( $\chi^2 = 9,37$ ,  $p=0,003$ ; RR 1,43 95%ДИ 1,16;1,77), что согласуется с мнением многих исследователей [5, 10, 20, 28].

Среди факторов риска акушерского травматизма шейки матки многие ученые особо выделяют недостаточную зрелость шейки матки перед родами, а также использование различных методов индукции родовой деятельности [11, 13, 29, 30], что нашло отражение и в нашей работе. При оценке состояния шейки матки на момент первичного осмотра женщин с ПРПО и доношенном сроке гестации нами были выявлены существенные различия в подгруппах (табл. 3). «Незрелая» шейки матки по шкале Бишоп в 2,4 раза чаще фиксировалась у беременных 1-й подгруппы (RR 2,45 95%ДИ 1,73;3,47), в то время как во 2-й группе в каждом втором наблюдении степень зрелости шейки матки соответствовала критерию «зрелая» – на 8-9 и более баллов (RR 2,79 95%ДИ

1,95;3,99). При этом, несмотря на отсутствие признаков биологической готовности к родам у большинства женщин 1-й подгруппы (суммарно 77/101 (76,2%) против 160/336 (47,2%) – во 2-й подгруппе), использование мифепристона для подготовки родовых путей и родовозбуждения отмечено лишь у 16,8% беременных в 1-й подгруппе и 21,7% – во 2-й ( $p=0,29$ ), а частота применения механических методов подготовки шейки матки в подгруппах была сопоставима (13,9 и 17,0%;  $p=0,46$ ).

Продолжительность безводного промежутка свыше 12 часов по частоте встречаемости в 1-й подгруппе незначительно превышала показатель 2-й подгруппы ( $p=0,23$ ). Среди аномалий сократительной деятельности матки вероятность разрыва шейки матки статистически значимо увеличивалась (в 3 раза) при констатации слабости родовой деятельности: в 1-й подгруппе 13/101 (12,9%) против 14/336 (4,2%) во 2-й (RR 3,09 95%ДИ 1,50;6,36). Кроме того, по нашим данным в 1-й подгруппе в процессе родового акта значительно повышался риск возникновения острого дистресса плода, угрозы разрыва промежности, что способствовало увеличению частоты применения в этой группе оперативных пособий (вакуум-экстракции плода, эпизиотомии) (табл. 3). Следует также отметить, что в каждом четвертом случае у женщин при срочных родах, осложненных ПРПО, разрывы шейки матки сочетались с другими травмами мягких родовых путей.

Таким образом, на основании вышеизложенного, ПРПО при доношенной беременности можно смело отнести к факторам риска акушерского травматизма матери, в том числе разрыва шейки матки. А полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в этой области

**Анализ факторов риска разрыва шейки матки при срочных родах,  
осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек**

Table 3

**Analysis of risk factors for cervical rupture in urgent labor complicated by premature rupture of fetal membranes**

Параметры Parameters	1-я основная подгруппа / 1st main subgroup (n=101)	2-я основная подгруппа / 2nd main subgroup (n=336)	$\chi^2$	p
	n (%)	n (%)		
Первородящие / Primiparous	58 (57,4)	135 (40,2)	9,37	0,003
Степень зрелости шейки матки (Бишоп) / The degree of maturity of the cervix (Bishop)				
Незрелая (0-5 баллов) / Immature (0-5 points)	39 (38,6)	53 (15,8)	24,37	<0,001
Недостаточно зрелая (6-7 баллов) / Not mature enough (6-7 points)	38 (37,6)	107 (31,8)	1,17	0,28
Зрелая (8-9 и более баллов) / Mature (8-9 or more points)	24 (23,8)	223 (52,4)	57,37	<0,001
Использование способов подготовки шейки матки / Methods of preparation of the cervix				
Мифепристон / Mifepristone	17 (16,8)	73 (21,7)	1,14	0,29
Баллонная дилатация шейки матки / Balloon dilation of the cervix	14 (13,9)	57 (17,0)	0,55	0,46
Продолжительность безводного промежутка / Duration of anhydrous interval				
до 12 часов / less than 12 hours	50 (49,5)	190 (56,5)	1,56	0,23
более 12 часов / more than 12 hours	51 (50,5)	146 (43,5)	1,56	0,23
Особенности течения родового акта / Features of the birth act				
Дискоординация родовой деятельности / Discoordination of labor activity	15 (14,9)	30 (8,9)	2,95	0,09
Быстрые роды / Quick delivery	2 (2,0)	14 (4,2)	1,05	0,31
Слабость родовой деятельности / Weakness of labor activity	13 (12,9)	14 (4,2)	10,15	0,002
Острый дистресс плода / Acute fetal distress	6 (5,9)	0 (0,0)	20,24	<0,001
Гипертермия / Hyperthermia	2 (2,0)	2 (0,6)	1,64	0,20
Угроза разрыва промежности / Threat of rupture of the perineum	13 (12,9)	0 (0,0)	44,57	<0,001
Эпизиотомия / Episiotomy	23 (22,8)	0 (0,0)	80,77	<0,001
Вакуум-экстракция плода / Vacuum extraction of the fetus	10 (9,9)	0 (0,0)	34,05	<0,001
Разрыв вульвы, влагалища и промежности / Rupture of the vulva, vagina and perineum	25 (24,8)	0 (0,0)	88,22	<0,001
Разрыв шейки матки / Rupture of the cervix				
1 степени / 1st degree	78 (77,2)	0 (0,0)	315,86	<0,001
2 степени / 2nd degree	23 (22,8)	0 (0,0)	80,77	<0,001

для поиска возможных методов прогнозирования родового травматизма и улучшения акушерских исходов.

**Выводы.**

ПРПО при доношенной беременности ассоциируется с первородящими женщинами (59,3%), с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и сопутствующей экстрагенитальной патологией (85,9%), что увеличивает вероятность возникновения аномалий родовой деятельности (в 3 раза), острого дистресса плода (в 1,9 раза), повышая частоту использования в родах оперативных пособий (в 2,7 раза) и риск акушерского травматизма матери (до 63,4%), в том числе разрыва шейки матки до 11,3%.

ПРПО при доношенном сроке гестации повышает риск разрыва шейки матки в родах в 10,3 раза по отношению к акушерской ситуации со своевременным разрывом плодных оболочек.

К факторам риска разрыва шейки матки в родах при ПРПО и доношенном сроке гестации следует относить первые роды (57,4%;  $p=0,003$ ) при отсутствии биологической готовности родовых путей («незрелая» и «недостаточно зрелая» шейка матки – 76,2%), развитие слабости родовой деятельности (12,9%), использование оперативных пособий при родоразрешении (вакуум-экстракции плода, эпизиотомии – 32,7%).

**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. Артымук Н.В., Елизарова Н.Н., Черняева В.И., Рыбников С.В. Исходы недоношенной беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2015. – № 2 (61). – С.98-102. [Artyumuk NV, Elizarova NN, Chernyaeva VI, Rybnikov SV. Isxody` nedonoshennoj beremennosti i rodov pri prezhdevremennom razryve plodny`x obolochek [Outcomes of pregnancy and delivery preterm in women with premature rupture of membranes]. *Mat` i ditya v Kuzbasse* [Mother and Baby in Kuzbass]. 2015; 2 (61): 98-102. (In Russ.)].
2. Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н., Новичков Д.А., Силкина А.А. Особенности течения пuerперия при преждевременных родах с длительным безводным промежутком // *Медицинский совет*. – 2021. – № 3. – С.82-88. [Khvorostukhina NF, Stepanova NN, Novichkov DA, Silkina AA. Osobennosti techeniya pue`rperiya pri prezhdevremenny`x rodax s dlitel`ny`m bezvodny`m promezhutkom [Features of the course of puerperium in preterm birth with a long anhydrous interval]. *Medicinskij sovet* [Medical Council]. 2021; 3: 82-88. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-3-82-88
3. Baser E, Aydogan Kirmizi D, Ulubas Isik D, Ozdemirci S, Onat T, et al. The effects of latency period in PPRM cases managed expectantly. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 23: 1-10. DOI: 10.1080/14767058.2020.1731465
4. Galaz J, Romero R, Slutsky R, Xu Y, Motomura K, et al. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Perinat Med*. 2020; 48(3): 222-233. DOI: 10.1515/jpm-2019-0395
5. Долженко Е.С., Косицина Е.К. Влияние течения беременности и родов на акушерский травматизм // *Аллея науки*. – 2019. – Т. 1, вып. 12 (39). – С.206-209. [Dolzhenko ES, Kositsina EK. Vliyanie techeniya beremennosti i rodov na akusherskij travmatizm [Impact of course of pregnancy and labor on obstetric trauma]. *Alleya nauki* [Alley science]. 2019;1(12 (39)): 206-209. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42417138>
6. Селихова М.С., Абабемян Н.В. Рациональная терапия бактериального вагиноза у беременных перед родами // *Доктор.Ру*. – 2020. – Т.19, вып. 6. – С.36-39. [Selikhova MS, Ababekyan NV. Racional`naya terapiya bakterial`nogo vaginoza u beremenny`x pered rodami [Optimal treatment of bacterial vaginosis before delivery]. *Doktor Ru* [Doctor Ru]. 2020; 19 (6): 36-39. (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35
7. Cohen WR, Friedman EA. The assessment of labor: a brief history. *J Perinat Med*. 2018; 46 (1): 1-8. DOI: 10.1515/jpm-2017-0018
8. Мочалова М.Н., Рындин В.И., Мудров В.А. Последствия травмы шейки матки как медицинская и социальная проблема // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2022. – Т. 22, вып. 6. – С.35-41. [Mochalova MN, Ryndin VI, Mudrov VA. Posledstviya travmy` shejki matki kak medicinskaya i social`naya problema [Consequences of cervical trauma as a medical and social problem]. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]. 2022; 22 (6): 35-41. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/rosakush20222206135
9. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Разрывы промежности при родоразрешении и другие акушерские травмы (акушерский травматизм)». – 2021. – 48 с. [Rossiyskoye obshchestvo akushero-ginekologov [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists]. *Klinicheskie rekomendacii «Razry`vy` promezhnosti pri rodorazreshenii i drugie akusherskie travmy` (akusherskij travmatizm)»* [Clinical guide "Perineal ruptures during delivery and other obstetric injuries (obstetric traumatism)"]. 2021; 48 p. (In Russ.)]. Режим доступа: [https://roag-portal.ru/recommendations\\_obstetrics](https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics)
10. Michaels PA. Childbirth and Trauma, 1940s-1980s. *J Hist Med Allied Sci*. 2018; 73 (1): 52-72. DOI: 10.1093/jhmas/jrx054
11. Хворостухина Н.Ф., Леонова А.М., Новичков Д.А., Яценко Д.С. Опыт применения мифепристона при подготовке шейки матки к родам при доношенном сроке беременности // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 1. – С.14. [Khvorostukhina NF, Leonova AM, Novichkov DA, Yatsenko DS. Opy`t primeneniya mifepristona pri podgotovke shejki matki k rodam pri donoshennom stroke beremennosti [Experience with the use of mifepristone in cervical preparation for childbirth at term of pregnancy]. *Sovremenny`e problemy` nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2016; 1: 14. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/vmfryf>
12. Паенди Ф.А., Цахилова С.Г., Тарасова Е.О. [и др.]. Медикаментозная и механическая подготовка шейки матки к родам при преждевременном излитии околоплодных вод // *Проблемы репродукции*. – 2021. – Т. 27, вып. 2. – С.108-112. [Paendi FA, Tsachilova SG, Tarasova EO, et al. Medikamentoznaya i mexanicheskaya podgotovka shejki matki k rodam pri prezhdevremennom izliti`i okolo-plodny`x vod [Medical and mechanical preparation of the cervix with premature outflow of amniotic fluid]. *Problemy` reprodukcii* [Russian Journal of Human Reproduction]. 2021; 27 (2): 108-112. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/repro202127021108
13. Sharma P, Pathania K, Rana UB. Study of effects of mifepristone on full-term pregnancies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020; 40 (2): 188-189. DOI: 10.1080/01443615.2019.1606184
14. Marko EK, Fausett MB, Deering S, et al. Reducing perineal lacerations through team-based simulation. *Simul Healthc*. 2019; 14 (3): 182-187. DOI: 10.1097/SIH.0000000000000378
15. Sangkomkamhang U, Kongwattanakul K, Kietpeerakool C, et al. Restrictive versus routine episiotomy among Southeast Asian term pregnancies: a multicentre randomised controlled trial. *BJOG*. 2020; 127 (3): 397-403. DOI: 10.1111/1471-0528.15982
16. Оразов М.П., Кампос Е.С. Перинеальная травма при повторных родах: факторы риска // *Исследования и практика в медицине*. – 2017. – Т. 4, вып. S2. – С.75. [Orazov MR, Kampos ES. Perineal`naya travma pri povtorny`x rodax: faktory` riska [Perineal injury risk factors in second birth]. *Isslodovaniya i praktika v medicine* [Research'n Practical Medicine Journal]. 2017; 4 (S2): 75. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/ymwxpn>
17. Simonazzi G, Curti A, Bisulli M, et al. Cervical lacerations in planned versus labor cerclage removal: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 193: 19-22. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.032
18. Манухин И.Б. Последний форпост шейка матки как «врата» репродуктивной системы: вклад в механизм преждевременных родов // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. – 2019. – № 1 (54). – С.89–96. [Manukhin IB. Poslednij forpost shejka matki kak «vrata» reproductivnoj sistemy`: vklad v mexanizm prezhdevremenny`x rodov [The last outpost of the cervix as the "gate" of the reproductive system: a contribution to the mechanism of premature birth: The condition is getting worse]. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodny`j brak* [Status ratings. Gynecology, obstetrics, infertile marriages] 2019; 1 (54): 89–96. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/seyuww>
19. Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Михеева Ю.В. Эктропион шейки матки: монография // *Саратов:*

- Изд. центр Саратов. гос. мед. ун-та, 2020. – 144 с. [Khvorostukhina NF, Novichkov DA, Mikheeva YV. E`ktropion shejki matki: monografiya [Ectropion of the cervix: monograph]. Saratov: Izdatelskii centr SGMU [Saratov: Publishing Center of Saratov State Medical University]. 2020; 144 p. (In Russ.)].
20. Hamou B, Sheiner E, Coreanu T, et al. Intrapartum cervical lacerations and their impact on future pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33 (5): 883-887. DOI: 10.1080/14767058.2018.1505852
  21. Yildiz S, Alay I, Eren E, et al. The impact of cryotherapy for symptomatic cervical ectropion on female sexual function and quality of life. *J Obstet Gynaecol.* 2021; 41 (5): 815-820. DOI: 10.1080/01443615.2020.1803243
  22. Серов В.Н., Дегтярев Д.Н., Шмаков Р.Г. [и др.]. Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод) // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 5. – С. 14-32. [Serov VN, Degtyarev DN, Shmakov RG, et al. Prezhdevremennyy razryv plodnykh obolochek (prezhdevremennoye izlitiye vod) [Premature rupture of membranes (premature rupture of water)]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2015; S5: 14-32. (In Russ.)].
  23. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)». – 2021. – 61 с. [Rossiyskoye obshchestvo akusherov-ginekologov [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists]. *Klinicheskie rekomendacii «Neudachnaya popy`tka stimulyacii rodov (podgotovka shejki matki k rodam i rodovozbuzhdenie)»* [Clinical recommendations “Unsuccessful attempt to stimulate labor (preparation of the cervix for childbirth and labor induction)”. 2021; 61 p. (In Russ.)]. [https://roag-portal.ru/recommendations\\_obstetrics](https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics)
  24. Гусейнова Г.Э., Ходжаева З.С. Клинико-анамнестические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при преждевременных родах // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 8. – С.54-62. [Guseynova GE, Khodzhaeva ZS. *Kliniko-anamnesticheskie osobennosti zhenshin s prezhdevremennym razryvom plodnykh obolochek pri prezhdevremennykh rodakh* [Clinical and anamnestic features of women with preterm premature rupture of membranes]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2019; 8: 54-62. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2019.8.54-61
  25. Хворостухина Н.Ф., Салов И.А., Новичков Д.А. Острый панкреатит беременных // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, вып. 2. – С.61-66. [Khvorostukhina NF, Salov IA, Novichkov DA. *Ostry`j pankreatit beremenny`x* [Acute pancreatitis of pregnancy]. *Klinicheskaya medicina* [Clinical Medicine]. 2015; 93 (2): 61-66. (In Russ.)].
  26. Обоскалова Т.А., Максимьяк О.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек в доношенном сроке беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, вып. 1. – С.54-60. [Oboskalova TA, Maksimyak OV. *Prezhdevremennyy`j razryv`v plodny`x obolochek v donoshennom sroke beremennosti* [Premature rupture of membranes in full-term pregnancy]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]. 2021; 21 (1): 54-60. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/rosakush20212101154
  27. Jacobsson B, Pettersson K, Modzelewska D, et al. Preterm delivery: an overview on epidemiology, pathophysiology and consequences for the individual and the society. *Lakartidningen.* 2019; 116: FR6F. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593284/>
  28. Самигуллина А.Э., Акматбекова Н.Р. Акушерская травма шейки матки: частота встречаемости и объем медицинской помощи // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2019. – № 6. – С.107-112. [Samigullina AE, Akmatbekova NR. *Akusherskaya travma shejki matki: chastota vstrechaemosti i ob`em medicinskoj pomoshhi* [The obstetric trauma to the cervix: frequency incidence and volume of medical care]. *Nauka, novy`e tehnologii i innovacii Ky`rgy`zstana* [Science, New technologies and Innovations in Kyrgyzstan]. 2019; 6: 107-112. (In Russ.)]. DOI: 10.26104/NNTIK.2019.45.557
  29. Баев О.Р., Тысячный О.В., Румянцева В.П., Усова Е.А. Эффективность подготовки шейки матки и родовозбуждения в схеме с использованием антипрогестина Мифепристон // Медицинский совет. – 2015. – № 9. – С.72-77. [Baev OR, Tysyachny OV, Rumyantseva VP, Usova EA. *E`ffektivnost` podgotovki shejki matki i rodovozbuzhdeniya v sxeme s ispol`zovaniem antiprogestina Mifepriston* [The effectiveness of cervical preparation and induction of labor using the antiprogestin mifepristone regimen]. *Medicinskij sovet* [Medical Council]. 2015; 9: 72-77. (In Russ.)].
  30. Middleton P, Shepherd E, Morris J, et al. Induction of labour at or beyond 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7 (7): CD004945. DOI: 10.1002/14651858.CD004945.pub5

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА – БЕЛКОВ P53 И BCL-2 У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

**ХУТАЕВА КАРИНА АЛИЕВНА**, ORCID ID: 0009-0008-7886-514X, аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 12. E-mail: khutaeva\_karina@mail.ru

**ДЕМИДОВ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-7179-5101, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. E-mail: demidovfamily@rambler.ru

**Реферат. Введение.** К настоящему времени установлена прогностическая ценность целого ряда лабораторных биомаркеров и панелей биомаркеров для стратификации риска у пациентов при вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. В исследовании, связанном с изучением ведущих патогенетических механизмов COVID-19, достаточно внимания уделяется процессу апоптоза и его маркерам, таким как белки P53 и Bcl-2. **Цель.** Изучить уровни белков P53 и Bcl-2 и их прогностическую значимость при летальном исходе среди пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 госпитализированных в инфекционный госпиталь. **Материал и методы.** За период декабрь 2021 года – март 2022 года с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» из госпитализированных в инфекционный госпиталь пожилых пациентов (60-74 года) в соответствии с критериями включения была сформирована выборка из 67 пациентов. За время наблюдения у 18 пациентов (26,9%) был зарегистрирован летальный исход и у 49 пациентов (73,1%) благоприятный исход. Биохимические маркеры апоптоза P53 и Bcl-2 определяли с помощью метода иммуноферментного анализа. **Результаты и их обсуждение.** Анализ показал наличие статистически значимых различий при сравнении уровня как белка P53 ( $p=0,001$ ), так и белка Bcl-2 ( $p=0,002$ ) у пациентов с благоприятным исходом по сравнению с пациентами с летальным исходом. Пороговые значения белков P53 и Bcl-2 в точке cut-off при летальном исходе у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 составили 99,3 пг/мл и 78,9 МЕ/мл, соответственно. В дерево классификации вошли следующие предикторы летального исхода: пороговые уровни маркеров апоптоза, количество коморбидных заболеваний и степень дыхательной недостаточности. Было выделено 5 терминальных узлов. Терминальные узлы 6 и 8 были отнесены к категории высокого риска летального исхода. Летальный исход на данных узлах наблюдался у 75,0% пациентов. На терминальном узле 3 летальный исход наблюдался у 8,1%, а на 7 терминальном узле не было ни одного случая летального исхода, и они были отнесены к категории низкого риска летального исхода. Чувствительность полученной модели составила 66,7%, специфичность 91,8%. Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила 85,1% ( $p=0,044$ ). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о прогностической значимости исследования маркеров апоптоза белков P53 и Bcl-2 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Предложенное дерево классификации может быть использовано как вспомогательный алгоритм для оптимизации персонализированной стратификации риска летального исхода у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** апоптоз, SARS-CoV-2, вирусная пневмония, летальный исход, прогноз.

**Для ссылки:** Хутаева К. А., Демидов А. А. Прогностическая значимость исследования уровней маркеров апоптоза – белков P53 и BCL-2 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С. 71–77. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).71-77.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF STUDYING THE LEVELS OF APOPTOSIS MARKERS, PROTEINS P53 AND BCL-2, IN ELDERLY PATIENTS WITH SARS-COV-2-CAUSED VIRAL PNEUMONIA

**KHUTAeva KARINA A.**, ORCID ID 0009-0008-7886-514X; Post-graduate student at the Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. E-mail: khutaeva\_karina@mail.ru

**DEMIDOV ALEXEY A.**, ORCID ID 0000-0001-7179-5101, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.  
E-mail: demidovfamily@rambler.ru

**Abstract. Introduction.** To date, the prognostic value has been proven for some laboratory biomarkers and biomarker panels for risk stratification in patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2. In studies related to the research in the leading pathogenetic mechanisms of COVID-19, much attention is paid to apoptosis and its markers, such as proteins P53 and BCL-2. **Aim:** To study the levels of P53 and Bcl-2 proteins and their prognostic significance in lethal outcomes among elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2, hospitalized in an infectious hospital. **Materials and Methods.** For the period December 2021 – February 2022, in accordance with the inclusion criteria, a sample of 67 patients was formed from elderly patients (60-74 years old) hospitalized in the hospital of infectious diseases. During the follow-up, 18 patients (26.9 %) had fatal outcomes and 49 patients (73.1 %) had favorable outcomes. Biochemical markers of apoptosis, P53 and BCL-2, were detected using the enzyme immunoassay method. **Results and Discussion.** The analysis showed the presence of statistically significant differences when comparing the levels

of both proteins, P53 ( $p=0.001$ ) and BCL-2 ( $p=0.002$ ) in patients with favorable outcomes, compared to those with fatal outcomes. Threshold values of the P53 and BCL-2 proteins at the cut-off point in case of death of elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 were 99.3 pg/ml and 78.9 IU/ml, respectively. The classification tree includes the following lethality predictors: Threshold levels of apoptosis markers, the number of comorbid diseases, and the respiratory failure degree. Five terminal nodes were identified. Terminal nodes 6 and 8 were classified as high risk of death. Lethal outcomes were observed in 75.0 % of patients at these nodes. At terminal node 3, fatal outcome was observed in 8.1 % of patients, while there were no fatal outcomes at terminal node 7; therefore, both were classified as low-risk ones in terms of a fatal outcome. The sensitivity of the resulting model was 66.7 %, while its specificity was 91.8%. The total share of correct predictions made 85.1% among the subjects of this sample ( $p=0.044$ ). **Conclusions.** The data obtained indicate the prognostic significance of studying the apoptosis markers, i. e., proteins P53 and BCL-2, in elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2. The classification tree proposed can be used as an auxiliary algorithm to optimize the personalized stratification of the lethality risk in elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2.

**Keywords:** apoptosis, SARS-COV-2, viral pneumonia, lethality outcome, prognosis.

**For reference:** Khutaeva KA, Demidov AA. Prognostic significance of studying the levels of apoptosis markers, proteins P53 and BCL-2, in elderly patients with SARS-CoV-2-caused viral pneumonia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 71-77. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).71-77.

**Введение:** К настоящему времени установлена прогностическая ценность целого ряда лабораторных биомаркеров и панелей биомаркеров для стратификации риска у пациентов при вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2. Большая часть из них входит в стандарты обследования и активно используется в клинической практике, такие как С-реактивный белок, D-димер, прокальцитонин [1, 2]. Некоторые лабораторные биомаркеры не входят в стандарты клинической практики, но при этом к настоящему времени накопилась широкая база их доказанной высокой диагностической и прогностической ценности [3, 4]. При этом, несмотря на предложенное большое количество прогностических моделей исхода вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2, они имеют ряд ограничений, чаще всего обусловленные особенностями изучаемой выборки, такими как возраст, гендерные, этнические, региональные и др. [5, 6, 7]. Дальнейшее накопление данных и поиск прогностических биомаркеров является, безусловно, актуальным в аспекте возникновения новых вспышек эпидемий, вызванных семейством коронавирусов.

Апоптоз – один из фундаментальных, сложных и активно изучаемых процессов, лежащих в основе функционирования организма, с важным терапевтическим потенциалом [8]. В исследованиях связанных с изучением ведущих патогенетических механизмов COVID-19 достаточно большое внимание уделяется процессу апоптоза. В ряде исследований связывают вызванную вирусом SARS-COV-2 лимфопению именно с апоптозом Т-клеток [9, 10]. Также предполагается, что SARS-CoV-2 может влиять на пути апоптоза для ослабления защитных сил организма [11].

Активно изучается модуляция иммунного ответа в разных органах и системах организма при COVID-19 во взаимосвязи с выраженностью апоптоза. Одним из белков “хранителем всей иммунной целостности”, имеющим решающее значение в контексте SARS-CoV-2 считают белок P53 [12, 13]. Он относится к проапоптотическим белкам и играет важную роль в процессе клеточного старения и опухолевой трансформации клеток [14, 15]. Bcl-2 напротив относится к антиапоптотическим белкам и принадлежит к одноименному семейству Bcl-2 (B-cell

lymphoma 2/B-клеточная лимфома 2) – медиаторам апоптоза [16, 17]. В своем исследовании Lorente L. с соавт. одними из первых в 2021 г. изучили уровень Bcl-2 в сыворотке крови и выявили наличие связи между низким уровнем Bcl-2 и смертностью у пациентов с COVID-19 [18].

**Цель исследования:** изучить уровни белков P53 и Bcl-2 и их прогностическую значимость при летальном исходе среди пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 госпитализированных в инфекционный госпиталь.

**Материал и методы.** В соответствии с критериями включения и исключения была сформирована выборка ( $n=67$ ) пациентов пожилого возраста из госпитализированных в инфекционный госпиталь за период декабрь 2021 года – март 2022 года с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован». Все пациенты за время госпитализации получили стандартное лечение согласно документу «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проведение исследования было одобрено на заседании локального этического комитета (08.12.2021 г.).

За время наблюдения у 18 пациентов (26,9%) был зарегистрирован летальный исход и у 49 пациентов (73,1%) благоприятный исход. Общая клиническая характеристика обследуемых пациентов в зависимости от исхода представлена в *таблице 1*.

Критериям включения в исследование служили: возраст пациентов – пациенты пожилого возраста (60-74 года, согласно классификации возрастов, принятой ВОЗ), диагноз при госпитализации «COVID-19, вирус идентифицирован». Критериями исключения из исследования были: наличие в анамнезе онкопатологии, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета (СД) 1 типа и табакокурения.

У пациентов, отобранных для проведения исследования анализировалось наличие коморбидной патологии и ее нозологические формы с учетом данных отечественной и зарубежной литературы влияющей на стратификацию риска степени тяжести и исхода заболевания у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2. Среди которых: СД 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП),

## Общая клиническая характеристика обследуемых пациентов в зависимости от исхода заболевания

Table 1

## General clinical characteristics of the patients examined, depending on the disease outcome

Показатель	Благоприятный исход, n=49	Летальный исход, n=18	P
Возраст, лет	63 [61–65]	67 [65–69]	0,002*
Пол: мужской, n (%) женский, n (%)	16 (32,65) 33 (67,35)	10 (55,56) 8 (44,44)	0,088
Длительность госпитализации, койко-дней	20 [14–24]	9 [3–14]	<0,001*
Индекс массы тела	29,0 [26,4–32,0]	31,0 [24,7–36,5]	0,424
Диастолическое артериальное давление, мм.рт. ст.	70 [65–90]	90 [79–95]	0,031*
Систолическое артериальное давление, мм.рт. ст.	130 [110–140]	148 [136–150]	0,011*
Частота сердечных сокращений, в минуту	75 [70–80]	85 [72–95]	0,024*
Частота дыхательных движений, в минуту	20 [18–23]	22 [20–26]	0,191
Степень дыхательной недостаточности (ДН): ДН I, n (%) ДН II, n (%) ДН III, n (%)	26 (53,1) 21 (42,8) 2 (4,1)	2 (11,1) 10 (55,6) 6 (33,3)	<0,001*
Степень изменений на КТ ОГК: КТ <sub>2</sub> , n (%) КТ <sub>3</sub> , n (%) КТ <sub>4</sub> , n (%)	10 (20,4) 35 (71,4) 4 (8,2)	- 9 (50) 9 (50)	<0,001*
Процент поражения легких по данным КТ ОГК, %	60 [50–70]	68 [51–84]	0,041*

\* – различия статистически значимы

артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ожирение, гепатит/цирроз и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) [19, 20, 21, 22].

Количество коморбидных заболеваний и их процентное распределение у обследуемых пациентов представлено в *таблице 2*.

Биохимические маркеры апоптоза - P53 и Bcl-2 определяли с помощью метода иммуноферментного анализа в сыворотке крови по методикам, рекомендованным производителями с помощью тест-систем фирмы «BlueGene Biotech», Китай и «BenderMedSystems», Австрия.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия) и SPSS версия 26.0 (США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия

нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Пороговое значение p-value было принято

## Количество и процентное распределение коморбидных заболеваний в обследуемой группе пациентов

Table 2

## Number and percental distribution of comorbid diseases in the group of patients examined

Показатель	Благоприятный исход, n=49	Летальный исход, n=18	P
Количество коморбидных заболеваний, n	2 [2 – 3]	4 [2 – 5]	<0,001*
Коморбидные заболевания:			
СД 2 типа, n (%)	14 (28,6)	10 (55,6)	0,041*
ХБП, n (%)	2 (4,1)	3 (16,7)	0,116
АГ, n (%)	18 (36,7)	13 (72,2)	0,013*
ИБС, n (%)	20 (40,8)	10 (55,6)	0,406
ХСН, n (%)	12 (24,5)	9 (50,0)	0,046*
Ожирение, n (%)	20 (40,8)	11 (61,1)	0,173
Гепатит/цирроз, n (%)	4 (8,2)	1 (5,6)	1,000
ЦВБ, n (%)	12 (24,5)	8 (44,4)	0,114

\* – различия статистически значимы; процент пациентов с определенным коморбидным заболеванием вычислялся исходя из количества всех пациентов с данным коморбидным заболеванием у обследуемых пациентов

за  $\leq 0,05$ . Построение дерева решения для прогнозирования неблагоприятного исхода осуществлялось с помощью метода CHAID.

**Результаты.** Для достижения цели исследования на первом этапе нами были изучены и проанализированы уровни маркеров апоптоза – белков P53 и Bcl-2 в зависимости от исхода заболевания. Проведенный анализ показал наличие статистически значимых различий при сравнении уровня как белка P53 ( $p < 0,001$ ), так и белка Bcl-2 ( $p = 0,002$ ) у пациентов с благоприятным исходом по сравнению с пациентами с летальным исходом. Уровень белка P53 у пациентов с летальным исходом был статистически значимо выше, чем у пациентов с благоприятным исходом и составил 135,1 [103,5–160,9] пг/мл против 89,4 [79,1–118,5] пг/мл. Уровень белка Bcl-2 у пациентов с летальным исходом был статистически значимо выше, чем у пациентов с благоприятным исходом и составил 79,5 [71,2 – 89,4] МЕ/мл против 62,1 [53,7 – 76,1] МЕ/мл.

Далее нами были определены пороговые значения белков P53 и Bcl-2 в точке cut-off при летальном исходе. Пороговое значение уровня белка P53 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 99,3 пг/мл. Летальный исход прогнозировался при значении уровня белка P53 выше данной величины или равном ей. Площадь под ROC-кривой составила  $0,760 \pm 0,072$  с 95% Доверительным интервалом (ДИ): 0,619 – 0,901 (рис. 1). Полученная модель была

статистически значимой ( $p = 0,001$ ). Чувствительность и специфичность модели составили 77,8% и 69,4%, соответственно.

Пороговое значение уровня белка Bcl-2 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 78,9 МЕ/мл. Летальный исход прогнозировался при значении уровня белка Bcl-2 выше данной величины или равном ей. Площадь под ROC-кривой составила  $0,752 \pm 0,073$  с 95% ДИ: 0,609 – 0,894 (рис. 2). Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,002$ ). Чувствительность и специфичность модели составили 66,7% и 79,6%, соответственно.

Полученные пороговые значения уровней маркеров апоптоза были переведены в бинарные значения (ниже порогового значения/выше или равно пороговому значению) и было разработано дерево классификации (методом CHAID) обследуемых пациентов по риску летального исхода в зависимости от значений предикторов.

В дерево классификации вошли следующие предикторы летального исхода: пороговые уровни маркеров апоптоза (P53, Bcl-2), количество коморбидной патологии и степень дыхательной недостаточности (ДН) (рис. 3).

В дереве классификаций были выделены 5 терминальных узлов:

- узел 6 – у пациентов с уровнем Bcl-2 равным или выше пороговых значений и количеством коморбидных заболеваний более или равно 3 вероятность

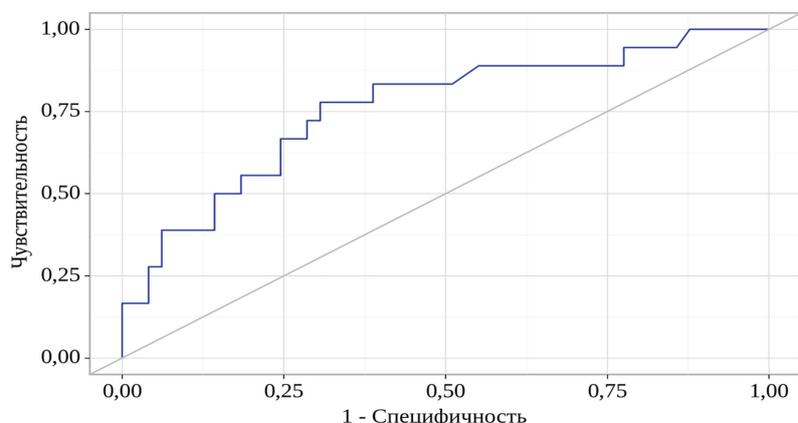


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода от уровня белка P53

Fig. 1. ROC-curve that characterizes the dependence of the lethality probability on the P53 protein levels

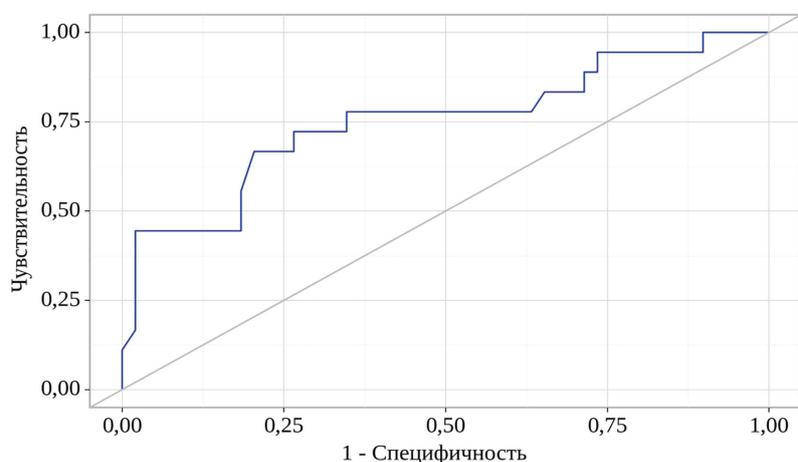


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода от уровня белка BCL-2

Fig. 2. ROC-curve that characterizes the dependence of the lethality probability on the BCL-2 protein levels

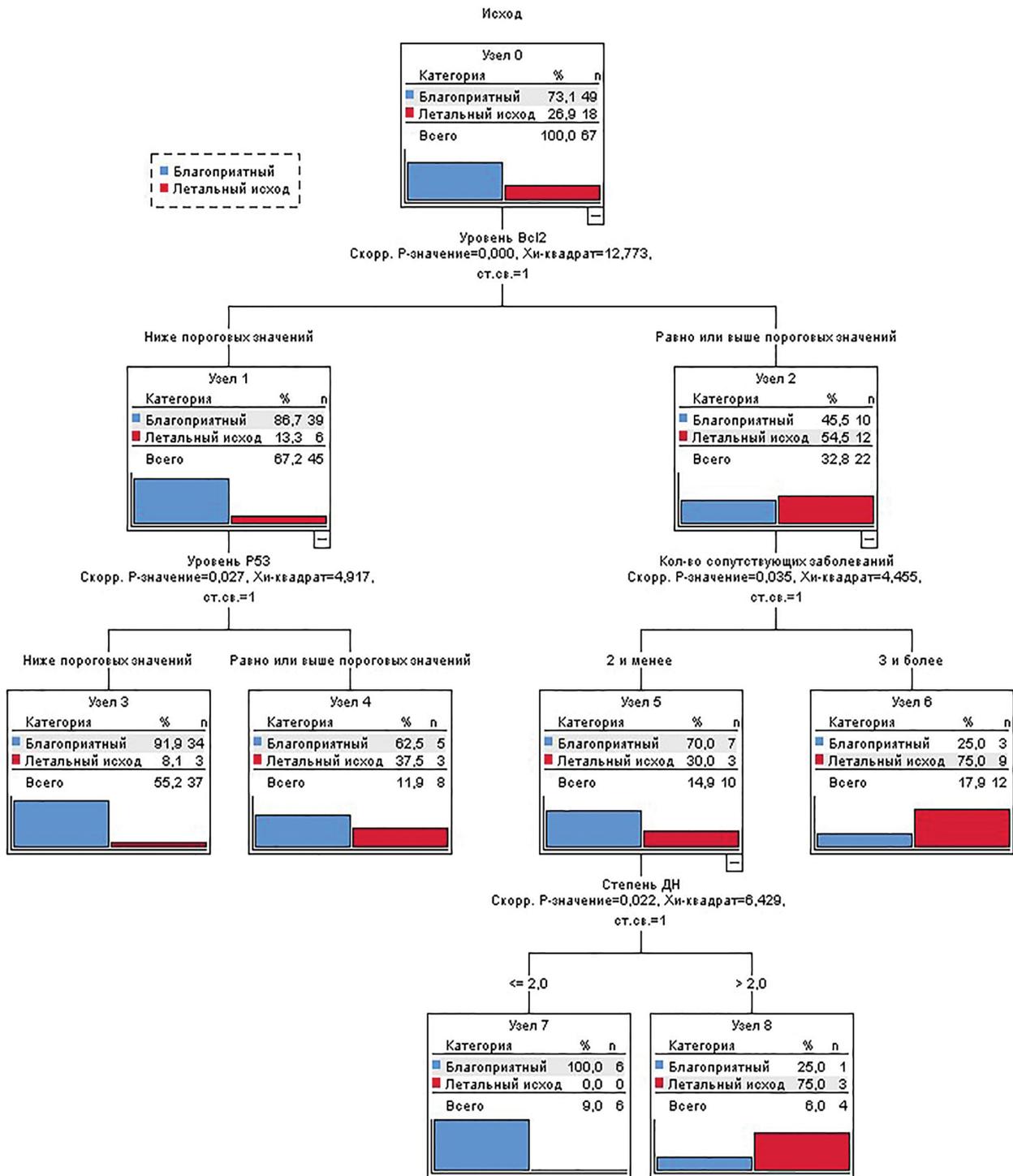


Рис. 3. Дерево классификации обследуемых по риску летального исхода в зависимости от значений предикторов – пороговых уровней маркеров апоптоза, количества коморбидной патологии и степени ДН.

Fig. 3. Classification tree of the subjects studied by the lethality risk, according to the values of predictors, i. e., threshold levels of apoptosis markers, the amount of comorbid pathologies, and the DN degree.

летального исхода в 2,8 раза (индекс 279,2%) превышала такую в общей выборке. Летальный исход в этой подгруппе наблюдался у 75,0%;

- узел 8 – у пациентов с уровнем Vcl-2 равным или выше пороговых значений, количеством коморбидных заболеваний менее или равным 2 вероятность летального исхода также в 2,8 раза (индекс 279,2%) превышала такую в общей выборке.

Летальный исход в этой подгруппе наблюдался у 75,0%;

- узел 4 – у пациентов с уровнем Vcl-2 ниже пороговых значений и уровнем P53 равным или выше пороговых значений вероятность летального исхода в 1,4 раза (индекс 139,6%) превышала такую в общей выборке. Летальный исход в этой подгруппе наблюдался у 37,5%;

• узел 3 – у пациентов с уровнем Vcl-2 ниже пороговых значений и уровнем P53 ниже пороговых значений вероятность летального исхода в 0,3 раза (индекс 30,2%) превышала таковую в общей выборке. Летальный исход в этой подгруппе наблюдался у 8,1%;

• узел 7 – у пациентов с уровнем Vcl-2 при поступлении равным или выше пороговых значений, количеством коморбидных заболеваний менее или равным 2 и степенью ДН I-II не было ни одного случая летального исхода.

Терминальные узлы 6 и 8 были отнесены к категории высокого риска летального исхода. Так как на терминальном узле 3 летальный исход наблюдался у 8,1%, а на 7 терминальном узле не было ни одного случая летального исхода, они были отнесены к категории низкого риска летального исхода.

Чувствительность полученной модели составила 66,7%, специфичность – 91,8%. Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила 85,1%. Модель была статистически значимой ( $p=0,044$ ).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о прогностической значимости исследования маркеров апоптоза - белков P53 и Vcl-2 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2. Пороговые значения белков P53 и Vcl-2 в точке cut-off при летальном исходе у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, составили 99,3 пг/мл и 78,9 МЕ/мл, соответственно. Предложенное дерево классификации может быть использовано как вспомогательный алгоритм для оптимизации персонализированной стратификации риска летального исхода у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease–2019 (COVID–19). *Indian J Pediatr.* 2020; 87 (4): 281–286. DOI: 10.1007/s12098–020–03263–6
2. Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID–19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92 (10): 1875–1883. DOI: 10.1002/jmv.26050
3. Шувалова А.С., Прокофьева Т.В., Полунина О.С. [и др.]. Уровень N–концевого предшественника натрийуретического пептида C–типа у пациентов с COVID–19 с артериальной гипертензией // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 30, № 1. – С.14–18. [Shuvalova AS, Prokofyeva TV, Polunina OS, et al. Uroven' N–kontsevegogo predshestvennika natriyureticheskogo peptida C–tipa u patsiyentov s COVID–19 s arterial'noy gipertenziyey [Level of N–terminal pro C–type natriuretic peptide in COVID–19 patients with arterial hypertension.]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Journal of new medical technologies]. 2023; 30 (1): 14–18. (In Russ.)). DOI: 10.24412/1609–2163–2023–1–14–18
4. Battaglini D, Lopes–Pacheco M, Castro–Faria–Neto HC, et al. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID–19. *Front Immunol.* 2022; 13: 857573. DOI: 10.3389/fimmu.2022.857573
5. Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Хапов И.В. [и др.]. Факторы риска и методы прогнозирования клинического исхода COVID–19 (обзор) // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, №1. – С.31–38. [Sokologorskij SV, Ovechkin AM, Hapov IV, et al. Faktory riska i metody prognozirovaniya klinicheskogo iskhoda COVID–19 (obzor) [Risk Factors of Severe Disease and Methods for Clinical Outcome Prediction in Patients with COVID–19 (Review)]. *Obshchaya reanimatologiya* [General reanimatology]. 2021; 28 (1): 16–31. (In Russ.)). DOI: 10.15360/1813–9779–2022–1–31–38
6. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID–19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; 144 (12): 1465–1474. DOI: 10.5858/arpa.2020–0471–SA
7. Хромушин В.А., Грачев Р.В., Борисова О.Н., и др. Анализ смертности населения Тульской области при хронической ишемической болезни сердца с COVID–19 в 2020–2021 годах // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2022. – Т. 16, № 1. – С.49–54. [Khromushin VA, Grachev RV, Borisova ON, et al. Analiz smertnosti naseleniya Tul'skoy oblasti pri khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdtsa s COVID–19 v 2020–2021 godakh [Analysis of mortality of the population of the tula region at chronic coronary heart disease with COVID–19 in 2020–2021]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy: Elektronnoye izdaniye*. [Journal of new medical technologies: eEdition]. 2022; 16 (1): 49–54. (In Russ.)). DOI:10.24412/2075–4094–2022–1–1–7
8. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep.* 2019; 39 (1): BSR20180992. DOI: 10.1042/BSR20180992
9. Niu J, Sareli C, Mayer D, et al. Lymphopenia as a Predictor for Adverse Clinical Outcomes in Hospitalized Patients with COVID–19: A Single Center Retrospective Study of 4485 Cases. *J Clin Med.* 2022; 11 (3): 700. DOI: 10.3390/jcm11030700
10. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, et al. SARS–CoV–2–Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID–19. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1716. DOI: 10.3390/ijms23031716
11. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, et al. A tug–of–war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 558–570. DOI: 10.1080/22221751.2020.1736644
12. Agupitan AD, Neeson P, Williams S, et al. P53: A Guardian of Immunity Becomes its Saboteur through Mutation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (10): 3452. DOI:10.3390/ijms21103452
13. Saini S, Saini A, Thakur CJ, et al. Genome–wide Computational Prediction of miRNAs in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS–CoV–2) Revealed Target Genes Involved in Pulmonary Vasculature and Antiviral Innate Immunity. *Mol Biol Res Commun.* 2020; 9 (2): 83–91. DOI: 10.22099/mbr.2020.36507.1487
14. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. Индуктор апоптоза – белок P53 и инсулинорезистентность при метаболическом синдроме // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2 (131). – С.186–190. [Chernysheva EN, Panova TN. Induktor apoptoza – belok P53 i insulinorezistentnost' pri metabolicheskom sindrome

- [Apoptosis inductor – protein P53 and insulin resistance in metabolic syndrome.]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2012; 2 (131): 186–190. (In Russ.). eLIBRARY ID: 15264848
15. Vaddavalli PL, Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging. *Trends Genet.* 2022; 38 (6): 598–612. DOI: 10.1016/j.tig.2022.02.010
  16. Bruckheimer EM, Cho SH, Sarkiss M, et al. The Bcl-2 gene family and apoptosis. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 1998; 62: 75–105. DOI: 10.1007/BFb0102306
  17. Мухамбетова Г.Н., Полунина О.С., Воронина Л.П. [и др.]. Уровень маркеров апоптоза у пациентов с ишемической кардиомиопатией и перенесенным в прошлом инфарктом миокарда, осложненными хронической сердечной недостаточностью // *Современные проблемы науки и образования.* – 2019. – №3. – С.167. [Mukhambetova GN, Polunina OS, Voronina LP, et al. Uroven' markerov apoptoza u patsiyentov s ishemicheskoy kardiomiopatiyey i perenesennym v proshlom infarktom miokarda, oslozhnennymi khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [The level of apoptosis markers in patients with ischemic cardiomyopathy and previous myocardial infarction complicated by congestive heart failure.]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2019; 3: 167. (In Russ.).]
  18. Lorente L, Martín MM, González-Rivero AF, et al. Blood concentrations of proapoptotic sFas and antiapoptotic Bcl2 and COVID-19 patient mortality. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021; 21 (8): 837–844. DOI: 10.1080/14737159.2021.1941880
  19. Канорский С.Г. COVID-19 и сердце: прямое и косвенное влияние // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2021. – Т. 28, № 1. – С.16–31. [Kanorskiy SG. COVID-19 i serdce: pryamoe i kosvennoe vliyanie [COVID-19 and the heart: direct and indirect impact]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2021; 28 (1): 16–31. (In Russ.).] DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1
  20. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. [и др.]. Исходы у больных с тяжелым течением COVID19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2020. – Т. 29, № 3. – С.25–36. [Glybochko PV, Fomin VV, Moiseev SV, et al. Iskhody u bol'nyh s tyazhelym techeniem COVID19, gospitalizirovannyh dlya respiratornoj podderzhki v otdeleniya reanimacii i intensivnoy terapii [Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical pharmacology and therapy]. 2020; 29 (3): 25–36. (In Russ.).] DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36
  21. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81 (2): e16–e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
  22. Djaharuddin I, Munawwarah S, Nurulita A, et al. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gac Sanit.* 2021; 35 (2): S530–S532. DOI: 10.1016/j.gaceta.2021.10.085

## СВЯЗЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

- ШАЯХМЕТОВА ЭЛЬВИРА ШИГАБЕТДИНОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-592-7460; докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой возрастной и социальной психологии, ФГБОУ ВО Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы, 450008, РБ, Уфа, ул. Октябрьской революции, 3-а. E-mail: 7(347)287-99-91office@bspu.ru
- МУТАЛОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИЗОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: emutalova@mail.ru
- ГАЛЯУТДИНОВА ВЕЛЕНА РАМИЛЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: velen.galyautdinova1704@gmail.com
- ФРИД СВЕТАНА АРКАДЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-0131-4266; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: valex69@mail.ru
- МИНГАЗЕТДИНОВА ЛИРА НАБИУЛЛОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-0412-089X; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: minln35@mail.ru
- КАМАЛТДИНОВА ГУЛЬНАРА ЯДГАРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1193-7240; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: kgj69@mail.ru
- АСАДУЛЛИНА ГУЛЬНАРА ВЕНЕРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-2736-0041; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: asgulnara@rambler.ru
- РУСТЯМОВА ЗУЛЬФИЯ ЯВДАТОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-8353-0140; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: rzulfiya@yandex.ru
- НИГМАТУЛЛИНА АЛЬБИНА ЭЛЬДУСОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: albanigma@mail.ru
- САМИГУЛЛИНА ЛИАНА ИСКАНДАРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: lianasam@inbox.ru
- САДИКОВА РЕГИНА ИЛЬГИЗОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: regina281210@yandex.ru
- МУСИНА ФЛАРИСА САБИРЬЯНОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-0898-7052; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: musinaflarisa@mail.ru

**Реферат. Введение.** В последние годы все больше обсуждаются вопросы влияния тревожно-депрессивных расстройств на течение кардиоваскулярных заболеваний. К числу основных психосоциальных факторов риска развития острого инфаркта миокарда относятся депрессия, тревога (различные тревожные синдромы и расстройства). В настоящее время именно воспаление рассматривается в качестве одного из ведущих звеньев патогенеза, течения и прогноза инфаркта миокарда. Исследования последних лет связывают развитие тревожно-депрессивных расстройств с изменениями уровня провоспалительных цитокинов. Выраженность иммунораспалительных реакций у пациентов с нестабильными формами ишемической болезни сердца имеет большую степень, чем у пациентов со стабильным течением заболевания. **Цель исследования** – изучение содержания провоспалительных цитокинов у больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия тревожно-депрессивных расстройств. **Материал и методы.** В исследование было включено 160 больных, средний возраст  $56,2 \pm 1,4$  года, поступивших в стационар с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Диагноз заболевания устанавливался согласно общепринятым диагностическим критериям. Пациентам анализируются группы помимо традиционного клинико-инструментального исследования, проведены оценка плазменных концентраций воспалительных биомаркеров и психологическое тестирование с применением оценочных шкал тревоги и депрессии (шкалы депрессии Цунга, тревожности – Спилбергер-Ханина). **Результаты и их обсуждение.** Признаки депрессии выявлены у 82 (51,25%) пациентов с острым инфарктом миокарда. Симптомы легкой депрессии установлены у 44 (53,7%) пациентов, средняя степень депрессии – у 30 (36,6%) пациентов и тяжелая степень депрессии была определена у 8 (9,7%) больных. Доказано, что с увеличением класса тяжести заболевания повышается средний балл депрессии. Средний балл личностной тревожности в группе составил –  $49,72 \pm 1,68$ , реактивной тревожности –  $41,9 \pm 1,6$ . По мере увеличения класса тяжести инфаркта наблюдалось достоверное увеличение уровней тревожности. Выявлено повышение сывороточных концентраций СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  при развитии инфаркта миокарда, статистически значимое с наличием тревожно-депрессивных расстройств и некоторыми показателями сократительной функции миокарда. **Выводы.** Субклиническое воспаление является одним из механизмов негативного влияния тревожно-депрессивных расстройств на прогноз данной категории пациентов. Наличие симптомов тревоги и депрессии ассоциируется с более высоким уровнем про-

воспалительных маркеров СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ . Степень активации провоспалительных маркеров зависит от выраженности признаков повреждения миокарда и характера осложнений.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, депрессия, тревога, воспаление.

**Для ссылки:** Шаяхметова Э.Ш., Муталова Э.Г., Галыутдинова В.Р. [и др.]. Связь воспалительных маркеров и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с острым инфарктом миокарда // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С. 78–86. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).78-86.

## INTERACTION BETWEEN INFLAMMATION MARKERS AND ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**SHAYAKHMETOVA ELVIRA SH.**, ORCID ID: 0000-0001-592-7460; Dr. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Developmental and Social Psychology, Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla, 3a October Revolution str., 450008 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia. Tel.: +7(347)287-99-91. E-mail: office@bspu.ru

**MUTALOVA ELVIRA G.**, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: emutalova@mail.ru

**GALYAUTDINOVA VELENA R.**, ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; Assistant Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: velenagalyautdinova1704@gmail.com

**FRID SVETLANA A.**, ORCID ID: 000-0003-0131-4266; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: valex69@mail.ru

**MINGAZETDINOVA LIRA N.**, ORCID ID: 0000-0002-0412-089X; Dr. sc. med., Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: minln35@mail.ru

**KAMALTDINOVA GULNARA J.**, ORCID ID: 0000-0002-1193-7240; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: kgj69@mail.ru

**ASADULLINA GULNARA V.**, ORCID ID: 0000-0003-2736-0041; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: asgulnara@rambler.ru

**RUSTYAMOVA ZULFIYA YA.**, ORCID ID: 0000-0002-8353-0140; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: rzulfiya@yandex.ru

**NIGMATULLINA ALBINA E.**, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: albanigma@mail.ru

**SAMIGULLINA LIANA I.**, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: liana\_sam@inbox.ru

**SADIKOVA REGINA I.**, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: regina281210@yandex.ru

**MUSINA FLARISA S.**, ORCID ID: 0000-0002-0898-7052; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: musinaflarisa@mail.ru

**Abstract. Introduction.** In recent years, the influence of anxiety and depressive disorders on the course of cardiovascular diseases has been increasingly discussed. The main psychosocial risk factors for the development of acute myocardial infarction include depression and anxiety (various anxiety syndromes and disorders). Currently, inflammation is considered as one of the leading links in myocardial infarction pathogenesis, course, and prognosis. Recent studies have linked the development of anxiety and depressive disorders with changes in the proinflammatory cytokine levels. Severity of immunoinflammatory reactions in patients with unstable forms of coronary heart disease is greater than in patients with a stable course of the disease. **The aim** of our investigation was to study the proinflammatory cytokine levels in patients with myocardial infarction depending on the presence of anxiety and depressive disorders. **Materials and Methods.** The study included 160 patients, averagely aged 56.2 $\pm$ 1.4 years, who were admitted to the hospital with the ST-segment elevation myocardial infarction. The diagnosis of the said disease was set according to the generally accepted diagnostic criteria. In addition to the traditional clinical and instrumental studies, the patients of the groups under study underwent an assessment of the concentrations of inflammatory biomarkers in plasma and psychological tests using anxiety and depression rating scales, such as Zung Depression Scale and Spielberger-Khanin Anxiety Scale. **Results and Discussion.** Signs of depression were identified in 82 (51.25%) patients with acute myocardial infarction. Symptoms of mild depression were identified in 44 (53.7%) patients, moderate depression in 30 (36.6%) patients, and severe depression in 8 (9.7%) patients. It has been proven that the average depression score increases with the increase in the disease severity. The average score was 49.72 $\pm$ 1.68 for personal anxiety in the group and 41.9 $\pm$ 1.6 for reactive anxiety. As the class of infarction severity increased, a significant increase in anxiety levels was observed. An increase in the serum concentrations of CRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  was detected during the development of myocardial infarction, which was statistically significantly associated with the presence of anxiety-depressive disorders

and some indicators of myocardial contractile function. **Conclusions.** Subclinical inflammation is one of the mechanisms of the negative impact of anxiety and depressive disorders on the prognosis for this category of patients. The presence of anxiety and depression symptoms is associated with higher levels of pro-inflammatory markers, i. e., CRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$ . The degree of activation of proinflammatory markers depends on the severity of the myocardial damage signs and on the nature of complications.

**Keywords:** myocardial infarction, depression, anxiety, inflammation.

**For reference:** Shayakhmetova ESh, Mutalova EG, Galyautdinova VR, et al. Interaction between inflammation markers and anxiety-depressive disorders in patients with acute myocardial infarction. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 78-86. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).78-86.

**Введение.** В последние годы все больше обсуждаются вопросы влияния тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эти расстройства связаны с большим ухудшением качества жизни, повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, а также высокой частотой рецидивов и хронизации [1]. До сих пор дискутируется вопрос о том, является ли депрессия у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) фактором, повышающим риск развития ССЗ и смерти, либо она служит только маркером повышенного риска, обусловленного другими факторами. Существуют данные о том, что выраженность депрессивных и тревожных расстройств растет по мере увеличения тяжести ИМ [2].

Известно, что психоэмоциональные нарушения изменяют функцию ряда регуляторных систем мозга, контролирующих систему кровообращения [3]. Количество диагностированных случаев ИМ увеличивается во всем мире [4]. Снижение качества жизни в результате ИМ у пациентов может быть связано с развитием депрессии. Доказано, что постинфарктная депрессия (ПИД) может иметь отношение к неблагоприятным сердечным исходам даже у пациентов, у которых в анамнезе не было депрессивных расстройств [5]. Во многих экспериментальных исследованиях сообщается о поведенческих последствиях острого ИМ. В исследованиях двух китайских институтов (Университет Тунцзи и Шанхайский Центр психического здоровья) были выявлены нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), центральной нервной системы, вариабельности сердечного ритма, агрегации тромбоцитов и воспалительные проявления [6].

В настоящее время именно воспаление рассматривается в качестве одного из ведущих звеньев патогенеза, течения и прогноза ишемической болезни сердца (ИБС) [7]. Ему же отводится значительная роль в развитии острого инфаркта миокарда (ИМ) и исхода заболевания, а именно в формировании атеротромбоза, альтерации, некроза и репарации с последующим ремоделированием миокарда [8]. Исследования последних лет связывают развитие депрессии с изменениями уровня провоспалительных цитокинов [9]. Как показали многочисленные исследования последних лет, выраженность иммунновоспалительных реакций у пациентов с нестабильными формами ИБС имеет большую степень, чем у пациентов со стабильным течением заболевания. При этом гиперэкспрессия провоспалительных агентов при развитии ИМ может приводить к развитию

синдрома системной воспалительной реакции (СВР) и осложнений, в частности кардиогенного шока (КШ). В этой связи большое внимание исследователей вызывает изучение гистогормонов белковой природы – цитокинов [10].

Изменения различных воспалительных биомаркеров являются общими у людей с депрессией и воспалением, и могут быть связаны с ИМ и постинфарктной депрессией [11]. Долгое время считается, что воспаление играет жизненно важную роль в патофизиологии психических расстройств у взрослых. При депрессии система воспалительного ответа (СВО) активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС), что приводит к выработке кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ) и адренкортикотропного гормона (АКТГ), а также увеличению метаболизма серотонина и катехоламинов [12, 13]. Провоспалительные цитокины продуцируются макрофагами, Т-клетками и естественными клетками-киллерами в ответ на иммунную активацию [14]. Психо-нейро-воспалительная теория была подтверждена исследованиями, которые показали, что стимуляция оси ГГН приводит к высвобождению КРГ провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин (IL)-IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ). Многочисленные исследования продемонстрировали повышенный уровень острофазовых белков и цитокинов, таких как С-реактивный белок (СРБ), IL-1 $\beta$  и IL6 при депрессии [15]. Повышение цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  может быть потенциальным биомаркером уязвимости к психическим расстройствам. Carney R.M. et al. выявили повышение концентрации интерлейкина-1 бета (IL-1 $\beta$ ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с коморбидной депрессией [16]. Повышенная концентрация ИЛ-1 $\beta$  считается фактором риска развития депрессии и имеет связь с большими депрессивными расстройствами [17]. Howren M.V. и соавт. (2009) [18] был проведен мета-анализ практически всех основных работ, в которых исследовали связь цитокинов IL-1 и IL-6 с депрессией. В подавляющем большинстве случаев при депрессии обнаруживалось увеличенное содержание цитокинов по сравнению со здоровыми людьми.

**Целью данного исследования** являлось изучение содержания провоспалительных цитокинов у больных ИМ в зависимости от наличия тревожно-депрессивных расстройств.

**Материал и методы.** В исследование включено 160 пациентов мужского пола с верифицированным ИМ, поступивших в сроки до 24 ч от момента начала заболевания в стационар ГКБ №13 г. Уфы. Средний возраст пациентов – 56,2 $\pm$ 1,4 года. Передняя

локализация ИМ диагностирована у 52,5 %, задняя (задне-нижняя) – у 47,5 % больных. У 64 пациентов диагностирован I класс тяжести сердечной недостаточности (СН) по Killip, у 80 – II, у 6 пациентов – III. Класс тяжести ИМ определяли по классификации Л.Ф. Николаевой и Д.М. Аронова (1988). При этом II класс тяжести ИМ выявлен у 54, III – у 62 и IV – у 24 пациентов. Неосложненное течение госпитального периода заболевания отмечено у 22 больных. Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007 г. на основании клинических, электрокардиологических и лабораторных данных [19].

В исследование не включались пациенты с сопутствующими острыми инфекционными, воспалительными, аутоиммунными, аллергическими, онкологическими и хроническими заболеваниями в стадии обострения, лица с заболеваниями крови, а также пациенты, имевшие хроническую сердечную недостаточность выше I функционального класса до развития ИМ.

Клиническое обследование включало оценку жалоб, сбор анамнеза основного заболевания и сопутствующей патологии, стандартное физикальное обследование, электрокардиографию (ЭКГ) в динамике, стандартное лабораторное обследование, эхокардиографию (ЭхоКГ). Для оценки тяжести ОЛЖН использовалась классификация Киллипа [20].

Контрольная группа включала 30 практически здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии и по возрастному составу соответствовала группам больных ИМ. Лечение и наблюдение пациентов всех групп осуществлялось согласно лечебно-диагностическим стандартам ведения больных с ИМ [19].

Материалом для проведения лабораторных исследований служили образцы венозной крови, которые получали из периферической вены общепринятым способом. Количественное содержание в сыворотке крови провоспалительных маркеров (С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )) оценивалось при поступлении больных в стационар и верификации диагноза ИМ. Время взятия крови составляло 18–28 ч от начала развития симптомов заболевания. Концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов «Вектор-Бест» (Россия). Результаты регистрировали с помощью иммунологического анализатора Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific) при длине волны 450 нм.

Методы оценки психологического статуса включали шкалу депрессии Цунга, адаптированную Т.И. Балашовой в НИИ им. Бехтерева, шкалы личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) Спилбергера-Ханина.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Все данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки  $M \pm m$ . Сравнение между группами пациентов проводилось с использованием параметрическо-

го критерия Стьюдента с учетом предварительной проверки данных на нормальное распределение. Результаты и корреляции считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** По результатам шкалы Цунга из 160 больных ИМ у 82 (51,25%) выявлялись признаки депрессии. Больные были разделены на две группы: с депрессивными симптомами (SDS  $\geq 50$ ) и без депрессивных симптомов (по шкале SDS  $< 50$ ). При анализе выраженности депрессии признаки легкой депрессии выявлены у 44 (53,7%) пациентов, средняя степень депрессии – у 30 (36,6%) пациентов и тяжелая степень депрессии была определена у 8 (9,7%) больных. При анализе различий в среднем балле депрессии по шкале Цунга у пациентов с различным классом тяжести ИМ доказано, что с увеличением класса тяжести ИМ повышается средний балл депрессии. У пациентов со II классом тяжести ИМ средний балл депрессии составил  $32,7 \pm 1,4$ , в то время как у больных ИМ IV класса тяжести –  $38,2 \pm 1,5$  ( $p=0,01$ ).

В нашем исследовании уровень тревожности оценивался по шкале Спилбергера-Ханина. Средний балл ЛТ в группе составил  $49,72 \pm 1,68$ . При оценке шкал было выявлено, что высокий балл ЛТ ( $54,2 \pm 1,6$ ) имели 82 (51,25%) пациента, умеренно повышенный ( $44,7 \pm 1,4$ ) – 78 (48,75%). Пациентов с низким уровнем ЛТ выявлено не было. Уровни реактивной Т (РТ) распределились иначе: 19 (11,87%) пациентов имели высокий уровень РТ (средний балл  $48,5 \pm 1,4$ ), 78 (48,75%) человек – умеренно повышенный и 63 (39,38%) пациента – низкий, средний балл составил  $41,9 \pm 1,6$  и  $35,2 \pm 1,5$ , соответственно. Далее была оценена взаимосвязь между уровнем Т и тяжестью ИМ. По мере увеличения класса тяжести ИМ наблюдалось достоверное увеличение уровней как ЛТ – средний балл от  $45,8 \pm 1,5$  при ИМ II класса тяжести до  $52,5 \pm 1,4$  при ИМ III-IV класса тяжести ( $p=0,0014$ ), так и РТ – средний балл от  $31,3 \pm 1,4$  при ИМ II класса тяжести до  $43,8 \pm 1,6$  при ИМ III-IV класса тяжести ( $p=0,0000$ ). Сопоставление средних баллов ЛТ и РТ у больных с различными осложнениями позволило прийти к выводу о том, что уровень Т был достоверно выше у пациентов с осложненным ИМ –  $53,2 \pm 1,9$  балла, по сравнению с неосложненным –  $44,9 \pm 1,7$  балла ( $p=0,0015$ ). В группах были изучены факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. В группе пациентов без ТДР были меньше стаж курения:  $12,7 \pm 2,3$  лет по сравнению с  $21,4 \pm 2,5$  лет ( $p=0,0114$ ) и меньшее количество выкуриваемых сигарет в сутки:  $8,5 \pm 1,2$  штук по сравнению с  $17,3 \pm 1,6$  штук, чем у пациентов без аффективных расстройств ( $p=0,0085$ ). Сходные результаты были получены в отношении употребления алкоголя. Гипертоническая болезнь (ГБ) и гиподинамия встречались в обеих подгруппах с примерно одинаковой частотой: в группе ГБ ТДР диагностированы у 82,8% больных, гиподинамия выявлена у 76,8%, а в группе без ТДР – у 78,2% и 82,1% соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о существенном повышении сывороточных концентраций СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  при развитии

ИМ. Так, у пациентов с ИМ отмечалось достоверное повышение содержания всех провоспалительных маркеров в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (таблица 1). Во всех представленных группах был выявлен значительный рост сывороточных уровней СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , которые были повышены более, чем в два раза по отношению к величине этих показателей в контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

Полученные результаты показали, что в группах больных с более тяжелым течением ИМ наблюдается более интенсивный рост провоспалительных маркеров. Анализ корреляционных связей выявил наиболее значимые: между уровнем СРБ и ИЛ-6 ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,01$ ), СРБ и фракцией выброса (ФВ) ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,01$ ), ЛТ и ИЛ-1 $\beta$  ( $r=0,56$ ,  $p=0,06$ ), РТ и СРБ ( $r=0,691$ ,  $p=0,003$ ), а также слабые положительные корреляционные связи депрессии с ИЛ-6 ( $r=0,39$ ,  $p=0,03$ ). Также установлено, что уровень СРБ положительно коррелирует с ИМТ ( $r = 0,234$ ,  $P < 0,05$ ) и возрастом ( $r = 0,386$ ,  $P < 0,01$ ), уровень ИЛ-1 $\beta$  отрицательно коррелировал с концентрацией общего холестерина ( $r = -0,329$ ,  $P < 0,05$ ).

Тревожно-депрессивные расстройства являются наиболее часто встречающимися психоэмоциональными нарушениями у больных ИМ. В течение длительного времени ТДР считались коморбидной патологией, сопутствующей ИМ, которая исчезает относительно быстро и не влияет на прогноз заболевания. Однако более поздние исследования [21, 22] свидетельствуют о связи психоэмоциональной дисфункции с прогнозом заболевания и позволяют предполагать более сложные причинно-следственные взаимоотношения ИМ и депрессией. Многие исследователи, описывая психоэмоциональные особенности пациентов с рассматриваемым заболеванием, выделяют более частую, чем в общей популяции, встречаемость тревожных и депрессивных состояний у кардиологических больных [23]. Считается также, что тревога и депрессия оказывают негативное влияние на течение ИБС. В связи с этим выявление пациентов с тревожной и/или депрессивной симптоматикой важно для проведения своевременной психокоррекционной работы, способной улучшить прогноз исходов заболевания. Взаимосвязь тревоги и депрессии с ИБС отличается двунаправленностью – тревога и депрессия могут повышать риск развития ИБС; в свою очередь сам

факт заболевания также может приводить к возникновению тревоги и депрессии [24].

По оценкам специалистов, 11–14 % пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями страдают генерализованным тревожным расстройством [25] и более 40 % пациентов со стабильной ИБС могут иметь повышенный уровень выраженности симптомов тревоги [26]. В нашем исследовании 51,25% больных ИМ имели признаки депрессии, а различный уровень тревожности выявлялся у всех больных. У больных с осложнениями инфаркта миокарда госпитальные уровни ЛТ и РТ были достоверно выше по сравнению с пациентами без осложнений. Так, получены достоверные различия уровня ЛТ в зависимости от величины ФВ:  $50,7 \pm 1,5$  балла при ФВ<40% и  $44,8 \pm 1,4$  балла при ФВ>40%. При оценке психологических особенностей больных ИБС разного пола результаты исследований демонстрируют устойчивую тенденцию к большей подверженности депрессивному состоянию у женщин с ИБС, чем у мужчин [27]. Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении тревожных расстройств [28]. Несмотря на неоднократно выявляемую большую подверженность женщин с ИБС к тревожным и депрессивным расстройствам, у мужчин с ИБС наличие депрессии имеет более устойчивую связь с ухудшением прогноза болезни. В то же время некоторые исследователи сообщают, что наличие у женщин депрессии на 50 % повышает риск возникновения ИМ и коронарной смерти [29].

Также большой интерес вызывает вопрос влияния тревоги и депрессии на смертность пациентов с ИБС, однако результаты таких исследований нередко противоречивы. Американской кардиологической ассоциацией было официально рекомендовано рассматривать наличие депрессии в качестве самостоятельного фактора риска неблагоприятных медицинских исходов у пациентов с острым коронарным синдромом [30]. Однако ряд исследований сообщают об отсутствии связи между наличием и уровнем депрессии и тревоги, с одной стороны, и смертностью – с другой [31], а также об отсутствии связи проявлений тревоги и депрессии с нежелательными коронарными событиями среди пациентов с ИБС или без нее [32]. Еще в нескольких крупных исследованиях была установлена выраженная связь между депрессией и смертностью при ИМ [33]. Было показано, что депрессия серьезно влияет на течение

Таблица 1

Показатели сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов у больных ИМ

Table 1

Serum Concentrations of Proinflammatory Cytokines in Patients with MI

Показатель	Больные с ОИМ (n=160)	Контрольная группа (n=30)	p
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	119,4 $\pm$ 9,6	76,8 $\pm$ 5,8	0.0002
ИЛ-6, пг/мл	4,84 $\pm$ 0,9	0,89 $\pm$ 0,7	0.0007
ИЛ-8, пг/мл	3,72 $\pm$ 0,6	1,65 $\pm$ 0,5	0.0087
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	128,2 $\pm$ 9,53	86,8 $\pm$ 7,1	0.0006
СРБ, мг/мл	11,2 $\pm$ 0,85	2,8 $\pm$ 0,29	0.0000

и смертность от ИМ у ранее здоровых пациентов даже после контроля таких факторов риска (ФР), как пол, возраст, курение, физическая активность, уровни АД и холестерина [34] и наличие депрессии после ИМ существенно коррелирует с повышением уровня смертности от ИБС в первые месяцы [35]. Кроме того, депрессия повышает сердечно-сосудистую смертность в течение 3-х лет после перенесенного ОИМ. Даже минимальная депрессивная симптоматика оказалась связана с повышением риска смерти после ИМ. Было продемонстрировано повышение 4-месячной летальности с 12 % до 50 % у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при наличии даже минимальной депрессивной симптоматики повышалась. Результаты нашего исследования подтверждают данные о высокой частоте выявления у пациентов с ИМ ТДР, выраженность которых растет по мере увеличения тяжести заболевания. Полученные результаты соответствуют данным других авторов [36], в которых отмечена достоверная взаимосвязь развития ТДР и осложнений ИМ, в частности повторных ИМ, сердечной недостаточности.

Поиск возможных механизмов негативного влияния психоземональных расстройств на ближайший и отдаленный прогноз острых коронарных событий является предметом исследований последних лет. С одной стороны, получены убедительные данные о важной патогенетической роли субклинического воспаления при ОИМ. Существует убеждение, что риск развития как ОКС, так и его осложнений опосредован дисбалансом между про- и противовоспалительными факторами. Известно, что особая роль в индукции сосудистого повреждения отводится провоспалительным цитокинам ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, которые усиливают экспрессию адгезивных молекул, направляя в очаг атеросклеротического воспаления клетки общевоспалительного назначения и повышая их функциональную активность [37], а также стимулируют прокоагулянтную активность эндотелия и нарушают метаболизм липидов, вызывая увеличение содержания липопротеидов очень низкой плотности.

С другой стороны, доказано, что иммунная активация, сопровождающаяся увеличением продукции провоспалительных цитокинов - таких как ИЛ-1 и ФНО, приводит к изменению активности моноаминовых систем, что в свою очередь влияет на поведенческие процессы, чем и может объясняться взаимосвязь провоспалительных маркеров с повышенными уровнями Д, ЛТ и РТ [38]. В крупных исследованиях доказано, что пациенты с симптомами депрессии имели высокие значения циркулирующих провоспалительных маркеров - таких как СРБ, ИЛ-6, фибриноген, и дисфункцию эндотелия (ДЭ). В проспективных исследованиях у здоровых лиц высокие уровни СРБ, ИЛ-1 и ИЛ-6 являлись предикторами развития депрессии в ближайшие 5 лет. Существует третья точка зрения, основанная на том, что связующим звеном острых и хронических эмоциональных стрессов и клинических проявлений атеросклероза является субклиническое воспаление. У здоровых людей синдром выгорания – хроническое эмоцио-

нальное состояние – активирует белки острой фазы (СРБ и фибриноген). С позиции данного факты ясна психоземональная природа развития самого ИМ. Представленные данные литературы подчеркивают патогенетическую общность острых и хронических стрессов, воспаления и атеросклероза [39]. В нашем исследовании наличие симптомов депрессии и тревоги также ассоциировалось с более высоким уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ .

Как известно из экспериментальных исследований последних лет, С-реактивный белок является не только маркером, но и активным участником иммунного воспаления при инфаркте миокарда. В частности, С-РБ активирует ядерный фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, ведущий фактор экспрессии генов большинства провоспалительных цитокинов. С-РБ стимулирует синтез молекул межклеточной адгезии (ICAM1), сосудистой адгезии (VCAM-1), белка-хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1), E-селектина, стимулирует выделение ИЛ-6 и эндотелина-1 клетками эндотелия [40]. Установлено, что С-РБ способен угнетать дифференциацию и пролиферацию костномозговых эндотелиальных клеток-предшественников, участвуя в торможении процессов компенсаторного ангиогенеза при некрозе миокарда, что также может быть фактором отрицательного влияния С-РБ на сократимость миокарда. При экспериментальном инфаркте миокарда С-РБ связывался с некротизированными кардиомиоцитами, активируя комплемент и расширяя зону поражения.

Наши данные согласуются с результатами других исследователей, также выявивших повышение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов в 1-е сутки развития ИМ [41]. Уровень их прогрессивно нарастал и достигал своего максимума в группе пациентов с неблагоприятным исходом заболевания, что может быть использовано в качестве предиктора развития фатальных осложнений. Процесс ремоделирования начинается как компенсаторная реакция на повреждение миокарда при ИМ, что приводит к сердечной недостаточности [42], эта перестройка происходит за счет увеличения нескольких цитокинов: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  и TFG- $\beta$ 1.

Интерлейкин-6 также является важнейшим фактором в патогенезе острого коронарного синдрома. Интерлейкин-6 усиливает продукцию макрофагами тканевого фактора и матричных металлопротеиназ – ключевых факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки и последующего тромбоза. Он является основным стимулятором продукции С-реактивного белка, фибриногена и сывороточного амилоида А, а также продукции ФНО-альфа и других провоспалительных цитокинов, обладающих кардиодепрессивными эффектами [42]. ИЛ-6 является стимулятором адгезивных свойств эндотелия за счет активации образования E-селектина и клеточных молекул адгезии [42]. ИЛ-6 активно секретируется в зоне некроза при ОИМ и граничащей с некрозом ишемизированной части миокарда, пик экспрессии отмечается в первые трое суток ОИМ с последующим снижением. Повышенный уровень ИЛ-6 через

2 недели после ОИМ подавляет продукцию костным мозгом стволовых клеток, участвующих в регенерации миокарда. Как показано в недавно завершеном исследовании, введение моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 резко снижает активность воспалительного ответа и уровень С-РБ в крови у больных ОИМ [42].

В ряде работ было показано, что высокий уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в плазме крови является независимым и достоверным предиктором развития ИМ, а максимальное нарастание их концентраций связывают с летальным исходом заболевания [43]. В данном исследовании также отмечено, что повышение сывороточной концентрации ФНО- $\alpha$  у больных с ИМ достоверно коррелирует с возникновением осложнений или наличием выраженной ОЛЖН (III–IV классов по Киллипу).

Повышение содержания ФНО- $\alpha$  также объясняется свойствами данного цитокина. ФНО- $\alpha$  экспрессируется при острой ишемии миокарда и является ведущим фактором активации цитокинового звена при остром инфаркте миокарда. Кардиодепрессивные эффекты ФНО- $\alpha$  хорошо известны. В экспериментальных моделях повторное введение ФНО- $\alpha$  вызывало дилатацию полостей сердца, кардиомиопатию и сердечную недостаточность [41, 43].

#### **Выводы.**

Приведенные в настоящей работе данные о повышении провоспалительных маркеров у больных ИМ с наличием и отсутствием психоэмоциональных нарушений позволяют сделать вывод о том, что субклиническое воспаление является одним из механизмов негативного влияния тревожно-депрессивных расстройств на прогноз данной категории пациентов. Наличие симптомов тревоги и депрессии ассоциируется с более высоким уровнем провоспалительных маркеров СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ . Степень активации провоспалительных маркеров зависит от выраженности признаков повреждения миокарда и характера осложнений.

*Прозрачность исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

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

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Tonhajzerova I, Sekaninova N, Olexova LB, Visnovcova Z. Novel Insight into Neuroimmune Regulatory Mechanisms and Biomarkers Linking Major Depression and Vascular Diseases: The Dilemma Continues. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 2317. DOI:10.3390/ijms21072317
2. Kala P, Hudakova N, Jurajda M, et al. Depression and anxiety after acute myocardial infarction treated by primary PCI. *PLoS One.* 2016; 11: e0152367. DOI: 10.1371/journal.pone.0152367
3. Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Прогностическое значение психоэмоционального статуса у больных

ишемической болезнью сердца в отношении нарушений тромбоцитарного звена системы гемостаза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 19 (2). – С.2278. [Abdumalikova FB, Nurillaeva NM. Prognosticheskoe znachenie psihoemotsional'nogo statusa u bol'nyh ishemicheskoy bolezn'yu serdca v otnoshenii narushenij trombocitarnogo zvena sistemy gemostaza [Prognostic value of psycho-emotional status in patients with coronary heart disease in relation to violations of the platelet link of the hemostasis system]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2020; 19 (2): 2278. (In Russ.)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2278

4. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J.* 2019; 40: 2671–83. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz363
5. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 129: 1350–69. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000019
6. Penninx BW. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 74: 277–86. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.003
7. Shang YX, Ding WQ, Qiu HY, et al. Association of depression with inflammation in hospitalized patients of myocardial Infarction. *Pak J Med Sci.* 2014; 30 (4): 692–697. DOI: 10.12669/pjms.304.4584
8. Leonard BE. Inflammation and depression: A causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr.* 2018; 30 (1): 1–16. DOI: 10.1017/neu.2016.69
9. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2017; 135(5): 373–387. DOI: 10.1111/acps.12698
10. Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Ушаков А.В. [и др.]. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № 16 (1). – С.92–100. [Soldatova OV, Kubyshekin AV, Ushakov AV, et al. Dinamika urovnya provospalitel'nykh citokinov pri razlichnykh variantah techeniya ostrogo infarkta miokarda [Dynamics of the level of pro-inflammatory cytokines in various variants of the course of acute myocardial infarction]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2017; 16 (1): 92–100. (In Russ.)]. DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-92-100
11. Ellul P, Boyer L, Groc L, et al. Interleukin-1  $\beta$ -targeted treatment strategies in inflammatory depression: toward personalized care. *Acta Psychiatr Scand.* 2016; 134: 469–84. DOI: 10.1111/acps.12656
12. Mahadevan J, Sundaresh A, Rajkumar RP, et al. An exploratory study of immune markers in acute and transient psychosis. *Asian J of Psychiatr.* 2017; 25: 219–223. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.11.010
13. Rowland T, Perry BI, Uptegrove R, et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. *Br J Psychiatry.* 2018; 213 (3): 514–525. DOI: 10.1192/bjp.2018.144

14. Miller AH, Raison C. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16 (1): 22–34. DOI: 10.1038/nri.2015.5
15. Amitai M, Taler M, Carmel M, et al. The Relationship Between Plasma Cytokine Levels and Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment in Children and Adolescents with Depression and/or Anxiety Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016; 26 (8): 727–732. DOI: 10.1089/cap.2015.0147
16. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14 (3): 145–55. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.181
17. Ma W, Shen D, Liu J, et al. Statin Function as an Antiinflammation Therapy for Depression in Patients With Coronary Artery Disease by Downregulating Interleukin1 $\beta$ . *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016; 67 (2): 129–35. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000323
18. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C–reactive protein, IL–1, and IL–6: a meta–analysis. *Psychosom Med.* 2009; 71 (2): 171–186. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
19. Руда М.Я., Голицын С.П., Грацианский Н.А. [и др.]. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ: Российские клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (8). – С.1–66. [Ruda MYa, Golitsyn SP, Gratsianskiy NA, et al. Diagnostika i lechenie bol'nyh ostrym infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST EKG [Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST elevation ECG]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention].* 2007; 6(8): 1–66. (In Russ.)). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2007-0>
20. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non–ST–elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA.* 2003; 290(16): 2174–81. DOI: 10.1001/jama.290.16.2174
21. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4(4): CD002902. DOI: 10.1002/14651858
22. Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1191: 219–235. DOI: 10.1007/978-981-32-9705-0\_14
23. Dhital PS, Sharma K, Poudel P, et al. Anxiety and Depression among Patients with Coronary Artery Disease Attending at a Cardiac Center, Kathmandu, Nepal. *Nurs Res Pract.* 2018; 2018: 4181952. DOI:10.1155/2018/4181952
24. Reavell J, Hopkinson M, Clarkesmith D, et al. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in patients with cardiovascular disease: A systematic review and metaanalysis. *Psychosom Med.* 2018; 80 (8): 742–753. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000626
25. Albus C, Herrmann–Lingen C, Jensen K, et al. Additional effects of psychological interventions on subjective and objective outcomes compared with exercise–based cardiac rehabilitation alone in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta–analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26 (10): 1035–1049. DOI: 10.1177/2047487319832393
26. Chaddha A, Robinson EA, Kline–Rogers E, et al. Mental health and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2016; 129(11): 1145–1148. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.05.018
27. Khan SA, Azhar S, Asad SM, et al. Assessment of anxiety and depression in hospitalized cardiac patients of Faisalabad Institute of Cardiology, Pakistan. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2016; 15 (11): 2483–2488. DOI: 10.4314/tjpr.v15i11.25
28. Buckland SA, Pozehl B, Yates B. Depressive symptoms in women with coronary heart disease: a systematic review of the longitudinal literature. *J Cardiovasc Nurs.* 2019; 34 (1): 52–59. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000533
29. Doyle F, McGee H, Conroy R, et al. Systematic review and individual patient data meta–analysis of sex differences in depression and prognosis in persons with myocardial infarction: A MINDMAPS Study. *Psychosom Med.* 2015; 77 (4): 419–428. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000174
30. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 129 (12): 1350–1369. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000019
31. Altino DM, Nogueira–Martins LA, Gonçalves MAB, et al. Impact of anxiety and depression on morbidity and mortality of patients with coronary syndrome. *Rev Bras Enferm.* 2018; 71 (6): 3048–3053. DOI: 10.1590/0034-7167-2017-0709
32. Pelletier R, Bacon SL, Arsenault A, et al. Relative associations between depression and anxiety on adverse cardiovascular events: does a history of coronary artery disease matter? A prospective observational study. *BMJ Open.* 2015; 5 (12): e006582. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006582
33. Worcester MU, Goble AJ, Elliott PC, et al. Mild Depression Predicts Long–Term Mortality After Acute Myocardial Infarction: A 25–Year Follow–Up. *Heart Lung Circ.* 2019; 28 (12): 1812–1818. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.11.013
34. Wu Q, Kling JM. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta–Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (6): e2815. DOI: 10.1097/MD.0000000000002815
35. Roest AM, Wardenaar KJ, de Jonge P. Symptom and course heterogeneity of depressive symptoms and prognosis following myocardial infarction. *Health Psychol.* 2016; 35 (5): 413–22. DOI: 10.1037/hea0000256
36. AbuRuz ME. Patients with ST segment elevation myocardial infarction: moderating effect of perceived control on the relationship between depression and in–hospital complications. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019; 19 (1): 143. DOI: 10.1186/s12872-019-1126-z
37. Liu J, Wang H, Li J. Inflammation and inflammatory cells in myocardial infarction and reperfusion injury: A double–edged sword. *Clin Med Insights Cardiol.* 2016; 10: 79–84. DOI: 10.4137/CMC.S33164
38. Charlton RA, Lamar M, Zhang A, et al. Associations between pro–inflammatory cytokines, learning, and memory in late–life depression and healthy aging. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018; 33 (1): 104–112. DOI: 10.1002/gps.4686
39. Шальнев В.И., Мазуров В.И. Медиаторы воспаления и сократимость миокарда у больных острым коронарным синдромом: корреляционные взаимосвязи и

- влияние ранней терапии максимальными дозами статинов // Вестник Северо–Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т.9. – № 4. – С.5–11. [SHal'nev VI, Mazurov VI. Mediatory vospaleniya i sokratimost' miokarda u bol'nyh ostrym koronarnym sindromom: korrelyacionnye vzaimosvyazi i vliyanie rannej terapii maksimal'nymi dozami statinov [Inflammatory mediators and myocardial contractility in patients with acute coronary syndrome: correlations and the impact of early therapy with maximum doses of statins]. Vestnik Severo–Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Bulletin of the Northwestern State Medical University]. 2017; 9 (4): 5–11. (In Russ.)].
40. Zeigler AC, Nelson AR, Chandrabhatla AS, et al. Computational model predicts paracrine and intracellular drivers of fibroblast phenotype after myocardial infarction. *Matrix Biol.* 2020; 91–92: 136–151. DOI: 10.1016/j.matbio.2020.03.007
41. Guo X, Yin H, Li L, et al. Cardioprotective Role of Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Factor 2 by Suppressing Apoptosis and Necroptosis. *Circulation.* 2017; 136 (8): 729–742. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026240
42. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Part I: Introduction and Cytokines. *Circulation.* 2006; 113 (6): e72–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595520
43. Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M, et al. Effect of a single dose of the interleukin–6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non–ST–elevation myocardial infarction: a double–blind, randomized, placebo–controlled phase 2 trial. *Eur Heart J.* 2016; 37 (30): 2406–2413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw171

## ДЕРЕВО РЕШЕНИЙ, ОПРЕДЕЛЯЮЩЕЕ ВЕРОЯТНОСТЬ УВЕЛИЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

**ПРОКОФЬЕВА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414040, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: prokofeva-73@inbox.ru  
**ШУВАЛОВА АННА СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0009-0003-1912-7300; аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414040, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: pyatakova-anya@mail.ru

**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» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: admed@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» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: gilti2@yandex.ru

**Реферат. Введение.** Результаты исследований последних лет демонстрируют связь АГ с риском заражения SARS-CoV-2, а также с высокой смертностью при COVID-19. Поиск и изучение причинно-следственной связи между более тяжелым течением COVID-19 и наличием артериальной гипертензии в качестве фонового заболевания у данных пациентов до сих пор является активно дискуссионной проблемой. **Цель:** спрогнозировать вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2, проходивших лечение в инфекционном госпитале, на основе построения дерева решений с помощью метода CHAID. **Материал и методы.** Из лиц, госпитализированных в 2021 году в инфекционный госпиталь, развернутый на базе областной клинической больницы, с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован», была сформирована выборка (n=45). Продолжительность стационарного лечения составила 14 [10–16] койко-дней. Среди лиц, включенных в исследование, было 22 (48,9%) женщины и 23 (51,1%) мужчины. Определение уровня эндотелина-1 и N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа в образцах сыворотки крови осуществлялось с помощью иммуноферментного анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Построение дерева решения осуществлялось с помощью метода CHAID. **Результаты и их обсуждение.** Согласно результатам проведенного анализа, было выявлено статистически значимое снижение уровня как эндотелина-1, так и N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа к моменту выписки пациентов из стационара по сравнению с их уровнями при поступлении ( $p < 0,001$ ). В модель были отобраны следующие предикторы: динамика уровня эндотелина-1 за время стационарного лечения (положительной динамикой считалось снижение уровня более чем на 10%, недостаточной динамикой считалось повышение уровня эндотелина-1, сохранение на прежнем уровне или снижение менее чем на 10%) и уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа при выписке ( $>17,6$  пг/мл и  $\leq 17,6$  пг/мл). В полученном дереве решений наблюдалось 3 терминальных узла. Чувствительность полученной модели составила 86,7%, специфичность – 86,7%. Общая доля верных прогнозов составила 86,7%. **Заключение.** Определение уровней эндотелина-1 и N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа в сыворотке крови позволяет адекватно оценить и персонализировано спрогнозировать вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных с артериальной гипертензией через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2.

**Ключевые слова:** SARS-COV-2, эндотелиальная дисфункция, N-концевой предшественник натрийуретического пептида C-типа, эндотелин-1.

**Для ссылки:** Прокофьева Т. В., Шувалова А. С., Полунина О. С., Полунина Е. А. Дерево решений, определяющее вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2 // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.87–93. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).87-93.

## DECISION TREE DETERMINING THE PROBABILITY OF INCREASED CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AFTER VIRAL PNEUMONIA CAUSED BY SARS-COV-2

**PROKOFYEVA TATIANA V.**, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. E-mail: prokofeva-73@inbox.ru

**SHUVALOVA ANNA S.**, ORCID ID: 0009-0003-1912-7300; Post-Graduate Student at the Department of Internal Medicine, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. E-mail: pyatakova-anya@mail.ru

**POLUNINA OLGA S.**, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, Dr. sc. med., Professor, Head of Department of Internal Medicine, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

E-mail: admed@yandex.ru

**POLUNINA EKATERINA A.**, ORCID: 0000-0002-3679-432X, Dr. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

E-mail: gjlti2@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** Recent research results demonstrate the association of arterial hypertension with the risk of infection with SARS-CoV-2, as well as with high mortality in COVID-19. An actively debated problem is the search and study of a causal relationship between a more severe COVID-19 course and the background arterial hypertension in these patients. **Aim.** To predict the probability of an increase in cardiovascular risk in patients with arterial hypertension within 6 months after viral pneumonia caused by SARS-CoV-2, who were treated in an infectious hospital, based on constructing a decision tree using the CHAID method. **Materials and Methods.** A sample was formed from persons hospitalized in 2021 in an infectious hospital deployed based on the regional clinical hospital, diagnosed with "COVID-19, virus identified" (n=45). The duration of inpatient treatment was 14 [10–16] days. Among the patients included in the study, there were 22 (48,9%) women and 23 (51,1%) men. Enzyme immunoassay was used to detect the level of endothelin-1 and the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type in blood serum samples. Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics 26.0 program (USA). The decision tree was constructed using the CHAID method. **Results and Discussion.** According to the analysis results, a statistically significant decrease in the levels of both endothelin-1 and N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type had been detected by the time of the patients' discharge from the hospital, as compared with their levels at admission ( $p < 0,001$ ). The following predictors were selected for the model: Changes in the endothelin-1 levels during inpatient treatment (a decrease in the endothelin-1 level exceeding 10% was considered as positive change, while an increase in the endothelin-1 level, a retention at the same level and a decrease of less than 10% were considered as minor variation) and the level of N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type at discharge ( $>17,6$  pg/ml and  $\leq 17,6$  pg/ml). In the resulting decision tree, 3 terminal nodes were observed. The sensitivity of the resulting model was 86,7%, while its specificity was 86,7%. The total share of correct forecasts was 86,7%. **Conclusions.** Determination of the levels of endothelin-1 and N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type in the blood serum makes it possible to adequately assess and personally predict the likelihood of an increase in cardiovascular risk in patients with arterial hypertension within 6 months after viral pneumonia caused by SARS-CoV-2.

**Keywords:** SARS-CoV-2, endothelial dysfunction, N-terminal precursor of the C-type natriuretic peptide, endothelin-1.

**For reference:** Prokofyeva TV, Shuvalova AS, Polunina OS, Polunina EA. Decision tree determining the probability of increased cardiovascular risk in patients with arterial hypertension after viral pneumonia caused by SARS-CoV-2. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 87-93. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).87-93.

**Введение:** Артериальная гипертензия (АГ) является актуальной проблемой современной медицины вследствие ее широкой распространенности, большого количества осложнений и высокой летальности. Чаще всего АГ возникает при избыточной массе тела, нарушении показателей липидного спектра, в возрасте старше 55 лет, а также у лиц с наследственной предрасположенностью. Увеличение стадии АГ, сопровождающееся развитием осложнений, характеризуется значительным снижением качества жизни пациентов и в дальнейшем может приводить к летальным исходам [1, 2, 3]. Результаты исследований последних лет демонстрируют связь АГ с высоким риском заражения SARS-CoV-2, а также с высокой смертностью при COVID-19. В списке фоновых заболеваний у пациентов с COVID-19 именно АГ занимает лидирующие позиции [4, 5]. В среднем у 15–40% пациентов с COVID-19 регистрируется в анамнезе наличие АГ [6, 7]. Еще одной активно изучаемой проблемой в фокусе пациентов с COVID-19, в том числе с коморбидной патологией в форме АГ, является прогноз после выписки из стационара и оценка необходимых объемов реабилитационных мероприятий [8, 9].

Поиск и изучение причинно-следственной связи между более тяжелым течением COVID-19 и наличием АГ в качестве фонового заболевания у данных пациентов до сих пор являются активно дискуссионной проблемой [10, 11]. На сегодняшний день точный механизм, посредством которого

АГ предрасполагает к неблагоприятным исходам у пациентов с COVID-19, остается неизвестным. Также на основании имеющихся в настоящее время данных можно достоверно сказать, что такого рода пациенты требуют пристального наблюдения, а вопрос сочетания коронавирусной инфекции и АГ – дальнейшего углубленного изучения.

База накопленных знаний о патогенезе COVID-19 свидетельствует о важной прогностической роли развивающейся при этом эндотелиальной дисфункции. Так, электронная микроскопия продемонстрировала присутствие вирусных элементов COVID-19 в эндотелиальных клетках пораженных органов, таких как легкие, сердце и почки [12]. В работе Esposito L. с соавт. акцентируется внимание на дисфункции эндотелия вследствие прямого вирусного воздействия и гиперинтенсивного воспалительного процесса, что, наряду с прочими патофизиологическими звеньями, увеличивает вероятность развития острого коронарного синдрома у пациентов с COVID-19 [13].

Эндотелиальная дисфункция является безусловным ведущим звеном патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний [14], в том числе АГ. Доказано, что прогрессирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ является прогностическим признаком тяжелого течения, развития осложнений и неблагоприятного исхода [15, 16]. Одним из главных регуляторов функционального состояния эндотелия являются эндотелины. Это группа био-

логически активных пептидов широкого спектра действия. Самый известный из них – эндотелин-1 (ЭТ–1). В настоящее время его рассматривают как маркер специфических сосудистых повреждений и предиктор прогноза при ишемической болезни сердца, нарушениях ритма сердца, атеросклеротическом повреждении сосудов. ЭТ–1 обладает мощным длительным вазоконстрикторным эффектом [17, 18]. Натрийуретический пептид С–типа (CNP), напротив, индуцирует вазорелаксацию, противодействуя вазоконстрикции, индуцированной ангиотензином II или эндотелином-1, и дополняет действие других эндотелиальных сосудорасширяющих медиаторов, таких как оксид азота и простаглицлин. CNP относится к семейству натрийуретических пептидов, широко экспрессируется в различных тканях, с особенно высокими концентрациями в сосудистом эндотелии [19, 20].

**Цель исследования** – спрогнозировать вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS–COV–2, проходивших лечение в инфекционном госпитале, на основе построения дерева решений с помощью метода CHAID.

**Материал и методы.** Из лиц, госпитализированных в 2021 году в инфекционный госпиталь, развернутый на базе областной клинической больницы, с диагнозом «COVID–19, вирус идентифицирован», была сформирована выборка. Всего в исследование было включено 45 пациентов. За время госпитализации пациенты получали стандартное лечение согласно документу «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Продолжительность стационарного лечения составила 14 [10–16] койко–дней. Возраст обследуемых пациентов составил 49,9±4,0 лет. Среди лиц, включенных в исследование, было 22 чел. (48,9%) женщины и 23 чел. (51,1%) мужчины.

Количество пациентов, страдающих табакозависимостью, составило 28 чел. (62,2%). Количество лиц с наследственной отягощенностью по АГ в анамнезе составило 28 чел. (62,2%). Количество лиц с избыточной массой тела составило 44 чел. (97,8%). Гиподинамия в анамнезе была у 25 чел. (55,6%). Для верификации наличия избыточной массы тела, в частности ожирения, у пациентов определялся индекс массы тела (ИМТ), значение которого составило 28,7 [27,6; 29,4]. Медиана ИМТ у больных с COVID–19 с АГ была статистически значимо выше физиологических значений ( $p < 0,001$ ). У 14 (31,1%) пациентов данной группы имела место дислипидемия. Значение систолического артериального давления (АД) составило 155 [150; 162] мм рт.ст., диастолического АД – 94 [93; 101] мм рт.ст. Длительность АГ составила 10 [8; 15] лет. Среди обследуемых I стадия АГ была выявлена у 32 человек (71,1%), II стадия – у 13 человек (28,9%). У подавляющего большинства пациентов – 37 чел. (82,2%) имела сопутствующая патология.

Уровень С–реактивного белка (СРБ) составил 16,0 [14,0; 18,0] мг/л, прокальцитонина 1,0 [0,7; 1,2] нг/мл, Д–димера 36 [31; 130] нг/мл, сатурация кислорода в крови 93 [92; 94] %.

Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом (от 27.10.2021 г., протокол №3). Всеми включенными в исследование пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Определение уровня ЭТ–1 (нг/мл) в образцах сыворотки крови осуществлялось с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием набора для количественного определения эндотелина (1–21) в биологических жидкостях фирмы «Biomedica» (Австрия). CNP синтезируется как белок–предшественник proCNP, а превращение proCNP в биологически активный гормон CNP обрабатывается внутриклеточной эндопротеазой фурина. Аминоконцевой натрийуретический пептид pro–С–типа (NT–proCNP) представляет собой N–концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида С–типа. Являясь продуктом расщепления proCNP, NT–proCNP циркулирует в эквивалентных количествах с CNP в плазме крови человека и считается более надежным маркером степени биосинтеза CNP [21]. Уровень NT–proCNP (пг/мл) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Biomedica» (Австрия). Определение уровней ЭТ–1 и NT–proCNP проводилось дважды, в первый день поступления в стационар и при выписке. Динамика уровней ЭТ–1 и NT–proCNP за время пребывания в стационаре расценивалась как положительная при снижении уровня более чем на 10% и как недостаточная – при нарастании, неизменных значениях или снижении до 10% включительно.

Оценка динамики сердечно–сосудистого риска АГ осуществлялась через 6 месяцев после стационарного лечения – производилось сопоставление с риском сердечно–сосудистых осложнений АГ на момент коронавирусной инфекции SARS–COV–2.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Все количественные признаки в группах и отдельных подгруппах проверялись на нормальность распределения с использованием частотных гистограмм, критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) либо в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q_1–Q_3)$ , категориальные данные – в виде абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения данных в двух зависимых группах применен критерий Вилкоксона. Построение дерева решения для прогнозирования вероятности увеличения сердечно – сосудистого риска у больных АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS–COV–2, осуществлялось с помощью метода CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection). В качестве исхода прогностической модели было обозначено два состояния – увеличение сердечно–сосудистого риска или без изменений сердечно–сосудистого риска.

**Результаты исследования.** На начальном этапе исследования нами были определены и проанализированы уровни маркеров дисфункции эндотелия ЭТ-1 и NT-proCNP в динамике за время стационарного лечения. Согласно результатам проведенного анализа, было выявлено статистически значимое снижение уровней как ЭТ-1, так и NT-proCNP к моменту выписки пациентов из стационара по сравнению с их уровнями при поступлении ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты представлены в *таблице 1*.

В дерево решений вошли следующие предикторы вероятности увеличения сердечно-сосудистого риска у больных АГ через 6 месяцев после перенесенной вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2: клиничко-анамнестические параметры (возраст; пол, наличие и количество факторов риска АГ – табакокурение, ИМТ, гиподинамия, наличие сопутствующих заболеваний), а также результаты лабораторно-инструментальных исследований (степень поражения легких по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки, процент поражения легких, сатурация кислорода в крови, уровни ЭТ-1 и NT-proCNP, С-реактивного белка, прокальцитонина, Д-димера).

Таблица 1  
Динамика уровней ЭТ-1 и NT-proCNP у обследуемых пациентов

Table 1  
Changes in the ET-1 and NT-proCNP levels in the patients examined

Показатель	Этапы обследования		p
	При поступлении	При выписке	
ЭТ-1, нг/мл	14,4 [10,2; 16,9]	9,0 [6,0; 12,0]	$p < 0,001^*$
NT-proCNP, пг/мл	17,4 [15,4; 22,0]	14,2 [11,6; 18,2]	$p < 0,001^*$

\* – различия статистически значимы

Минимальное количество наблюдений в родительском узле составило 6 человек, в дочернем узле – 3 человека. Статистическая значимость полученной модели – 0,04.

В результате в модель были отобраны следующие предикторы: динамика уровня ЭТ-1 за время стационарного лечения и уровень NT-proCNP при выписке ( $> 17,6$  и  $\leq 17,6$  пг/мл). Полученная модель представлена на *рисунке 1*. В полученном дереве решений наблюдались 3 терминальных узла.

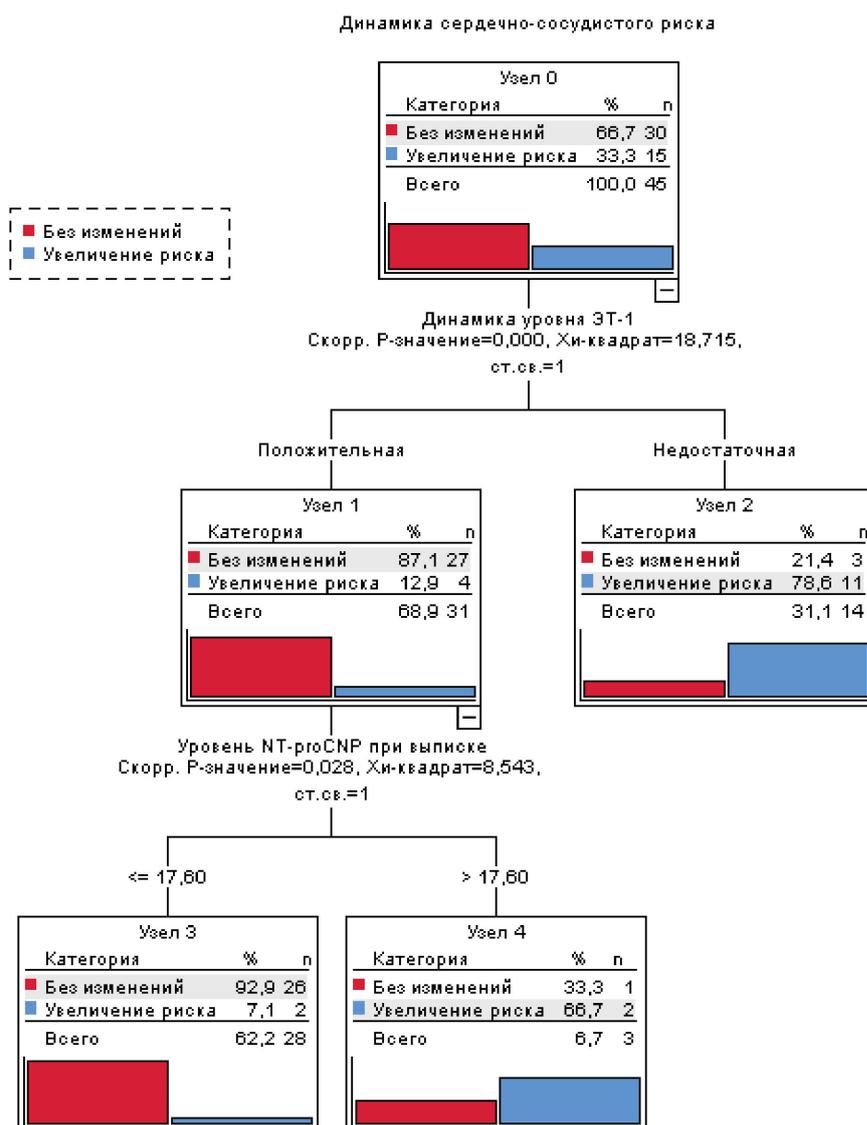


Рис. 1. Дерево решений, определяющее вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2  
Fig. 1. Decision tree determining the probability of increased cardiovascular risk in patients with hypertension 6 months after viral pneumonia caused by SARS-COV-2

Согласно представленным данным в *таблице 2*, при недостаточной динамике уровня ЭТ–1 в стационаре или снижении его менее чем на 10% вероятность увеличения сердечно–сосудистого риска у больных АГ, перенесших COVID–19, через 6 месяцев превышала таковую в общей выборке в 2,4 раза (индекс 235,7%) (узел 2), при положительной динамике уровня ЭТ–1 в стационаре и уровне NT–proCNP при выписке >17,6 пг/мл – в 2,3 раза (индекс 229,4%) (узел 4). Увеличение сердечно–сосудистого риска в этих подгруппах наблюдалось у 78,6% и 76,5% соответственно.

У пациентов с положительной динамикой уровня ЭТ–1 в стационаре и уровня NT–proCNP при выписке ≤17,6 пг/мл вероятность увеличения сердечно–сосудистого риска была аналогична вероятности в общей выборке (индекс 100,0%) (узел 3).

В *таблице 3* представлены результаты сопоставления результатов исхода в изучаемой группе и спрогнозированных результатов.

Чувствительность полученной модели составила 86,7%, специфичность – 86,7%. Общая доля верных прогнозов в исследуемой выборке составила 86,7%.

**Обсуждение.** По результатам исследования мы пришли к выводу, что уровень NT–proCNP и динамика уровня ЭТ–1 у пациентов с АГ после перенесенной вирусной пневмонии, вызванной SARS–COV–2 имеют прогностическое значение для определения персонализированной вероятности увеличения сердечно – сосудистого риска АГ через 6 месяцев после выписки из стационара. Пациентов с положительной динамикой уровня ЭТ–1 в стационаре и уровнем NT–proCNP при выписке ≤17,6 пг/мл можно отнести к группе с низкой вероятностью прогрессирования сердечно–сосудистого риска, а пациентов с недостаточной динамикой уровня ЭТ–1

в стационаре и уровнем NT–proCNP при выписке >17,6 пг/мл – к группе с высокой вероятностью прогрессирования сердечно–сосудистого риска. Полученные нами данные не противоречат данным зарубежных и российских ученых, где подтверждена роль эндотелиальной дисфункции как в патогенезе АГ, так и COVID–19 [22, 23, 24].

В доступной нам литературе не встретилось работ по изучению уровня NT–proCNP у больных при АГ после перенесенной вирусной пневмонии, вызванной SARS–COV–2. При этом многочисленные исследования, в основном принадлежащие зарубежным авторам, подтверждают перспективность изучения NT–proCNP для выявления ЭД и оценки ее выраженности при различных заболеваниях [25, 26]. В исследовании Tomasiuk R. была установлена ассоциация между уровнем NT–proCNP в плазме крови и показателями АД [27]. Интересными являются данные исследований, которые демонстрируют перспективность оценки уровня NT–proCNP в диагностике заболеваний различной этиологии, но с одинаковым знаменателем – воспалением [28, 29]. В том числе, в доступной литературе представлено исследование, посвященное анализу уровня NT–proCNP у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS–COV–2. Wojtil с соавт. определяли сывороточный уровень NT–proCNP у пациентов, госпитализированных по поводу COVID–19. Наиболее низкий уровень NT–proCNP был выявлен у тяжелобольных пациентов с COVID–19, а самый высокий – в группе без COVID–19. Низкий уровень NT–proCNP при поступлении ассоциировался с тяжелым исходом заболевания. В заключение авторы указали, что полученные ими данные является первыми, в которых сообщается о противоречивых изменениях уровня NT–proCNP по сравнению с кардиальными и

Таблица 2

**Характеристика терминальных узлов дерева решений**

Table 2

**Characteristics of terminal nodes in the decision tree**

№ терминального узла	Характеристика терминального узла	Число больных		Отклик, %	Индекс, %
		Всего	Увеличение сердечно–сосудистого риска		
2	Недостаточная динамика уровня ЭТ–1 в стационаре или снижение менее чем на 10%	14	11	78,6	235,7
4	Положительная динамика уровня ЭТ–1 в стационаре, уровень и NT–proCNP при выписке >17,6	3	2	76,5	229,4
3	Положительная динамика уровня ЭТ–1 в стационаре, уровень NT–proCNP при выписке ≤17,6	28	2	33,3	100,0

Таблица 3

**Сопоставление результатов исхода в изучаемой группе и спрогнозированных результатов**

Table 3

**Comparison of the outcomes in the study group with the predicted outcomes**

Динамика сердечно–сосудистого риска / Общая процентная доля	Спрогнозированный риск		Процент правильных прогнозов
	Неизменный сердечно–сосудистый риск	Увеличение сердечно–сосудистого риска	
Неизменный сердечно–сосудистый риск	26	4	86,7
Увеличение сердечно–сосудистого риска	2	13	86,7
Общая процентная доля	62,2	37,8	86,7

стандартными маркерами воспаления в популяции пациентов с COVID-19, и патогенетический механизм, лежащий в основе этого наблюдения, еще предстоит выяснить [30].

Перспективность изучения уровня ЭТ-1 у пациентов с COVID-19 также была продемонстрирована в ряде исследований [31, 32]. Наглядными являются данные, полученные в исследовании 2022 года Abraham G.R., в котором у госпитализированных пациентов с COVID-19, включая умерших и тех, у кого развилось острое повреждение миокарда или почек, отмечалось значительное повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови в острой фазе инфекции [33]. Бочарова К.А. с соавт. доказали, что определение содержания ЭТ-1 в плазме крови возможно для перспективной оценки кардиоваскулярного риска у больных гипертонической болезнью [34].

Таким образом, полученная модель прогнозирования вероятности увеличения сердечно-сосудистого риска у больных АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, может быть использована в скрининговых исследованиях на больших группах больных. Преимущество данной модели состоит в том, что она носит персонализированный характер и должна послужить поводом к нацеленному ее применению для предотвращения увеличения сердечно-сосудистого риска у больных АГ после вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

**Заключение.** В своей работе мы получили убедительные данные о важной клинико-прогностической ценности исследования таких маркеров дисфункции эндотелия, как ЭТ-1 и NT-proCNP. Определение уровней ЭТ-1 и NT-proCNP в сыворотке крови позволяет адекватно оценить и персонализировано спрогнозировать вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №6. – С.5–11. [Yerina AM, Rotar' OP, Solntsev VN, et al. Epidemiologiya arterial'noy gipertenzii v Rossiyskoy Federatsii – vazhnost' vybora kriteriyev diagnostiki [Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation – Importance of Choice of Criteria of Diagnosis]. Kardiologiya [Kardiologiya]. 2019; 59 (6): 5–11. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2595
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021; 398 (10304): 957–980. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
3. Иванова Е. Г., Макарова Е. В. Артериальная гипертензия – фокус на качество жизни // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, №. 8. – С.38–43. [Ivanova EG, Makarova EV. Arterial'naya gipertoniya–fokus na kachestvo zhizni [Arterial hypertension – focus on life quality]. Profilakticheskaya meditsina [Profilakticheskaya Meditsina]. 2021; 24 (8): 38–43. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20212408138
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
5. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2022; 29 (2): 115–123. DOI: 10.1007/s40292-022-00506-9
6. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020; 75 (7): 1730–1741. DOI:10.1111/all.14238
7. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
8. Güler T, Yurdakul FG, Acar Sivas F, et al. Rehabilitative management of post-acute COVID-19: clinical pictures and outcomes. Rheumatol Int. 2021; 41 (12): 2167–2175. DOI: 10.1007/s00296-021-05003-1
9. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. систематический обзор // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 6. – С.90–116. [Kanorskiy SG. Postkovidnyy sindrom: rasprostranennost' i patogenez organnykh porazheniy, napravleniya korrektsii. sistematicheskii obzor [Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik]. 2021; 28 (6): 90–116. (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116.
10. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, et al. Hypertension and COVID-19. Am J Hypertens. 2020; 33 (5): 373–374. DOI: 10.1093/ajjh/hpaa057
11. Tadic M, Cuspodi C, Grassi G, et al. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? J Clin Hypertens (Greenwich). 2020; 22 (7): 1120–1126. DOI: 10.1111/jch.13925
12. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021; 21 (5): 319–329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9
13. Esposito L, Cancro FP, Silverio A, et al. COVID-19 and Acute Coronary Syndromes: From Pathophysiology to Clinical Perspectives. Oxid Med Cell Longev. 2021; 4936571. DOI: 10.1155/2021/4936571
14. Полунина Е.А., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., и др. Ассоциация полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота с маркерами дисфункции эндотелия у больных ХСН // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S4. – С.4–9. [Polunina EA, Voronina LP, Sevost'yanova IV, et al. Assotsiatsiya polimorfizma 4a/4b i 4b/4b gena endotelial'noy sintazy oksida azota s markerami disfunktsii endoteliya u bol'nykh

- KHSN [Association of polymorphism 4a/4b and 4b/4a in endothelial nitric oxide synthase gene and markers of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure]. *Kardiologiya* [Kardiologiya]. 2018; 58 (4S): 4–9. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2448
15. Дубинина И.И., Урьясов О.М., Берстнева С.В., и др. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия при коморбидной патологии: сахарный диабет и первичный гипотиреоз // Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. – 2016. – № 4. – С.42–55. [Dubinina II, Uryas'ev OM, Berstneva SV, et al. Arterial'naya gipertenziya i disfunktsiya endoteliya pri komorbidnoy patologii: sakharnyy diabet i pervichnyy gipotireoz [Hypertension and endothelial dysfunction in comorbid pathology: diabetes mellitus and primary hypothyroidism]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [IP Pavlov Russian medical biological herald. (In Russ.)]. 2016; 4: 42–55. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2016442–55
  16. Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Наткина Д.У. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 9. – С.108–114. [Podzolkov VI, Safronova TA, Natkina DU. Endotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh s kontroliruyemoy i nekontroliruyemoy arterial'noy gipertenziyey [Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic Archive]. 2019; 91 (9): 108–114. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000344
  17. Стройкова Т.Р., Башкина О.А., Селиверстова Е.Н. Анализ показателей плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов у детей с бронхиальной астмой // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 4. – С.238–239. [Stroykova TR, Bashkina OA, Seliverstova EN. Analiz pokazateley plazmennogo endotelina-1 i faktora rosta fibroblastov u detey s bronkhial'noy astmoy [Analysis of plasma endothelin-1 and fibroblast growth factor in children with bronchial asthma]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2015; 60 (4): 238–239. (In Russ.)].
  18. Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends Cardiovasc Med*. 2020; 30 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.01.007
  19. Prickett TC, A Espiner E. Peptides Circulating products of C-type natriuretic peptide and links with organ function in health and disease. 2020; 132: 170363. DOI: 10.1016/j.peptides.2020.170363
  20. Suga S, Nakao K, Itoh H, et al. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of "vascular natriuretic peptide system". *J Clin Invest*. 1992; 90: 1145–1149. DOI: 10.1172/JCI115933
  21. Wu C, Wu F, Pan J, et al. Furin-mediated processing of Pro-C-type natriuretic peptide. *J Biol Chem*. 2003; 278: 25847–25852. DOI: 10.1074/jbc.M301223200
  22. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies *Acta Pharmacol Sin*. 2023; 44 (4): 695–709. DOI: 10.1038/s41401-022-00998-0
  23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395: 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
  24. Горшков А. Ю., Федорович А. А., Драпкина О. М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, №. 6. – С.62–68. [Gorshkov AYU, Fedorovich AA, Drapkina OM. Disfunktsiya endoteliya pri arterial'noy gipertenzii: prichina ili sledstviye? [Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect?]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2019; 18 (6): 62–68. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-6-62-68
  25. Del Ry S, Cabiati M, Bianchi V, et al. C-type natriuretic peptide plasma levels and whole blood mRNA expression show different trends in adolescents with different degree of endothelial dysfunction. *Peptides*. 2020; 124: 170218. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.170218
  26. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, et al. Amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide is associated with arterial stiffness, endothelial function and early atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 211 (2): 649–55. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.020
  27. Tomasiuk R. N-Terminal Pro-C-Type Natriuretic Peptide: The Novel Marker in Selected Disease Units. *ProteinPeptLett*. 2022; 29 (2): 125–132. DOI: 10.2174/092986652866621125104944
  28. Obata H, Yanagawa B, Tanaka K, et al. N. CNP infusion attenuates cardiac dysfunction and inflammation in myocarditis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 356 (1): 60–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.02.085
  29. Bae CR, Hino J, Hosoda H, et al. C-type natriuretic peptide (CNP) in endothelial cells attenuates hepatic fibrosis and inflammation in non-alcoholic steatohepatitis. *Life Sci*. 2018; 209: 349–356. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.031
  30. Bojti I, Przewosnik AS, Luxenburger H, et al. Decreased level of serum NT-proCNP associates with disease severity in COVID-19. *RespirRes*. 2023; 24 (1): 174. DOI: 10.1186/s12931-023-02469-4
  31. Willems LH, Nagy M, Ten Cate H, et al. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19. *Thromb Res*. 2022; 209: 106–114. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.11.027
  32. Sanghavi DK, Titus A, Caulfield TR, et al. Endotheliitis, endothelin, and endothelin receptor blockers in COVID-19 *Med Hypotheses*. 2021; 150: 110564. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110564
  33. Abraham GR, Kuc RE, Althage M, et al. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *J Mol Cell Cardiol*. 2022; 167: 92–96. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.007
  34. Бочарова К.А., Горяйнов И.И., Князева Л.А. Взаимосвязь содержания эндотелина-1, трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  с процессами ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14, № 1. – С.86–87. [Bocharova KA, Goryaynov II, Knyazeva LA. Vzaimosvyaz' soderzhaniya endotelina-1, transformiruyushchego faktora rosta  $\beta 1$  s protsessami remodelirovaniya serdtsa u bol'nykh arterial'noy gipertenziyey [The relationship of the content of endothelin-1, transforming growth factor  $\beta 1$  with the processes of heart remodeling in patients with arterial hypertension]. *Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy* [Journal of new medical technologies]. 2007; 14 (1): 86–87. (In Russ.)].

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЕРОЯТНОСТИ УВЕЛИЧЕНИЯ СТАДИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПОСЛЕ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

**ШУВАЛОВА АННА СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0009-0003-1912-7300; аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414040, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: pyatakova-anya@mail.ru

**ПРОКОФЬЕВА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414040, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: prokofeva-73@inbox.ru

**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» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: admed@yandex.ru

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

**Реферат. Введение.** Тревожным аспектом и областью изучения являются последствия перенесенного COVID-19. Одной из наиболее часто регистрируемых коморбидных патологий у пациентов с COVID-19 с тяжелым течением, требующим госпитализации, является артериальная гипертензия. Учитывая схожесть ряда патогенетических механизмов, лежащих в основе артериальной гипертензии и COVID-19, не вызывает сомнения их влияние друг на друга. Одним из общих патогенетических звеньев артериальной гипертензии и COVID-19 является эндотелиальная дисфункция. **Цель.** Разработать прогностическую модель вероятности увеличения стадии артериальной гипертензии через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2. **Материалы и методы.** В исследование было включено 45 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 (вирус идентифицирован) на фоне артериальной гипертензии. За данной группой пациентов осуществлялось динамическое наблюдение в течение 6 месяцев после выписки из стационара. Продолжительность стационарного лечения составила 14 [10-16] койко-дней. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определялись уровни биомаркеров эндотелиальной дисфункции – эндотелин-1 и N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа. Динамика уровней данных биомаркеров за время пребывания в стационаре расценивается как положительная при снижении уровня более чем на 10% и как недостаточная – при нарастании, неизменных значениях или снижении до 10% включительно. **Результаты и их обсуждение.** В итоговую прогностическую модель вошли: уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа при поступлении в стационар и динамика его уровня в стационаре. Модель была статистически значимой ( $p=0,028$ ). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа имеет прямую связь с вероятностью увеличения стадии артериальной гипертензии через 6 месяцев у больных с артериальной гипертензией после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2. Увеличение уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа на 1 пг/мл при поступлении повышает риск увеличения стадии артериальной гипертензии в 1,3 раза. Отсутствие положительной динамики уровня N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа за время стационарного лечения повышает вероятность увеличения стадии артериальной гипертензии в 19,6 раза. Диагностическая чувствительность разработанной прогностической модели составила 86,7%, диагностическая специфичность – 80,0%, диагностическая эффективность – 84,4%. **Заключение:** Разработанная нами прогностическая модель, включающая в качестве предиктора уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа при поступлении и его динамику в стационаре, может быть использована для индивидуального прогнозирования увеличения стадии артериальной гипертензии через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2.

**Ключевые слова:** COVID-19, артериальная гипертензия, N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа, эндотелин-1, эндотелиальная дисфункция.

**Для ссылки:** Шувалова А.С., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А. Прогностическая модель вероятности увеличения стадии артериальной гипертензии после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2 // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.94–100. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).94-100.

## PROGNOSTIC MODEL OF THE PROBABILITY OF AN INCREASE IN THE STAGE OF ARTERIAL HYPERTENSION AFTER VIRAL PNEUMONIA CAUSED BY SARS-COV-2

**SHUVALOVA ANNA S.**, ORCID ID: 0009-0003-1912-7300; Post-Graduate Student at the Department of Internal Medicine, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. E-mail: pyatakova-anya@mail.ru

**PROKOFYEVA TATIANA V.**, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. E-mail: prokofeva-73@inbox.ru

**POLUNINA OLGA S.**, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, Dr. sc. med., Professor, Head of Department of Internal Medicine, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. E-mail: admed@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** An alarming aspect and area of study are represented by the COVID-19 consequences. Arterial hypertension is one of the most frequently reported comorbid pathologies in patients with severe-course COVID-19 requiring the patient's hospitalization. Given the similarity of some pathogenetic mechanisms underlying arterial hypertension and COVID-19, there is no doubt about their interinfluence. One of the common pathogenetic links of arterial hypertension and COVID-19 is endothelial dysfunction. **Objective:** To develop a prognostic model of the probability of an increase in the stage of arterial hypertension in 6 months after viral pneumonia caused by SARS-COV-2. **Material and Methods:** The study included 45 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 (virus identified) with arterial hypertension. This group of patients was dynamically monitored for 6 months after discharge from the hospital. The duration of inpatient treatment was 14 [10-16] bed days. The level of biomarkers of endothelial dysfunction - endothelin-1 and the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type was determined in blood serum by enzyme immunoassay. The dynamics of the levels of these biomarkers during the hospital stay is regarded as positive with a decrease in the level of more than 10% and as insufficient – with an increase, unchanged values or a decrease to 10% inclusive. **Results and discussion.** The final prognostic model included: the level of the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type upon admission to the hospital and the dynamics of its level in the hospital. The model was statistically significant ( $p=0,028$ ). Based on the values of regression coefficients, the level of the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type has a direct relationship with the probability of an increase in the stage of arterial hypertension after 6 months in patients with arterial hypertension after viral pneumonia caused by SARS-COV-2. An increase in the level of the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type by 1 pg/ml upon admission increases the risk of an increase in the stage of arterial hypertension by 1,3 times. The absence of positive dynamics of the level of the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type during inpatient treatment increases the likelihood of an increase in the stage of arterial hypertension by 19,6 times. The diagnostic sensitivity of the developed prognostic model was 86,7%, diagnostic specificity – 80,0%, diagnostic efficiency – 84,4%. **Conclusions:** The prognostic model developed by us, including as a predictor the level of the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type at admission and its dynamics in the hospital, can be used to individually predict an increase in the stage of arterial hypertension within 6 months after viral pneumonia caused by SARS-COV-2.

**Key words:** COVID-19, endothelial dysfunction, N-terminal precursor of the C-type natriuretic peptide, endothelin-1

**For reference:** Shuvalova AS, Prokofyeva TV, Polunina OS, Polunina EA. Prognostic model of the probability of an increase in the stage of arterial hypertension after viral pneumonia caused by SARS-COV-2. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 94-100. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).94-100.

**В**ведение. Благодаря активному изучению патогенетических факторов, влияющих на исход вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2, и поиску маркеров неблагоприятного исхода у данной группы пациентов к настоящему времени накоплена широкая база знаний и предложено большое количество прогностических маркеров – лабораторных, инструментальных и др. [1, 2]. Тревожным аспектом и областью изучения являются последствия после перенесенного COVID-19. Доказано, что у пациентов после тяжелого течения заболевания наблюдается мультисистемное поражение, снижение качества жизни и инвалидизация. Настораживают данные статистики о высоком проценте пациентов с сохраняющимися симптомами заболевания, которые значительно влияют на качество жизни пациента в течение длительного времени. Это приводит к необходимости длительной реабилитации после перенесенного COVID-19. Ученые отмечают, что из тех, кто был госпитализирован и выздоровел, примерно 60% имеют «долгий постковидный синдром» [3, 4, 5].

Важным фактором, вносящим вклад в течение, исход, темпы выздоровления и продолжительность реабилитационных мероприятий у пациентов с COVID-19, является отягощенный преморбидный фон. Одной из наиболее часто регистрируемых коморбидных патологий у пациентов с тяжелым течением, требующим госпитализации пациентов, является артериальная гипертензия (АГ) [6, 7]. Изучение взаимно отягощающих патогенетических факторов COVID-19 и АГ до сих пор носит дискуссионный, зачастую противоречивый характер. Также

до сих пор нет точного понимания мультисистемных кардиоваскулярных эффектов и их механизмов, которые провоцирует COVID-19.

Учитывая схожесть целого ряда патогенетических механизмов, лежащих в основе АГ и COVID-19, не вызывает сомнения их влияние друг на друга. Одним из общих патогенетических звеньев АГ и COVID-19 является эндотелиальная дисфункция. А определение маркеров дисфункции эндотелия в качестве предикторов течения АГ после перенесенного COVID-19 является патогенетически обоснованным и перспективным [8, 9, 10, 11].

**Цель исследования.** Разработать прогностическую модель вероятности увеличения стадии АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2.

**Материал и методы.** В исследование было включено 45 пациентов с подтвержденным диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован) на фоне АГ, проходивших лечение в инфекционном госпитале ГБУЗ АО «Александр - Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани в 2021 г. Критериями включения были: верифицированный ранее диагноз АГ. Критериями исключения служили: наличие в анамнезе сахарного диабета, ишемической болезни сердца; индекс массы тела (ИМТ) >29,9; наличие любого хронического заболевания в стадии обострения и онкопатология в анамнезе.

За данной группой пациентов осуществлялось динамическое наблюдение в течение 6 месяцев после выписки из стационара. Производилось

сопоставление стадии АГ через 6 месяцев после выписки из стационара со стадией АГ на момент коронавирусной инфекции SARS-COV-2. Продолжительность стационарного лечения составила 14 [10-16] койко-дней. Общая клиническая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Среди обследуемых I стадия АГ была выявлена у 32 человека (71,1%), II стадия – у 13 человек (28,9%). У подавляющего большинства пациентов – 37 человек (82,2%) – имелась сопутствующая патология. Уровень С-реактивного белка (СРБ) составил 16,0 [14,0; 18,0] мг/л, прокальцитонина 1,0 [0,7; 1,2] нг/мл, Д-димера 36 [31; 130] нг/мл, сатурация кислорода в крови 93 [92; 94]%.  
 При поступлении в стационар поражение легких III стадии на КТ ОГК выявлялось у 19 (42,2%) человек, IV стадии – у 26 (57,8%) человек.

Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом (от 27.10.2021 г., протокол №3). Всеми включенными в исследование пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

В сыворотке крови методом иммуоферментного анализа с использованием наборов фирмы «Biomedica» (Австрия) определяли уровни маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1 (ЕТ-1) и предшественника натрийуретического пептида типа С (NT-proCNP). Определение данных маркеров проводилось дважды: в первый день поступления в стационар и при выписке. Динамика уровней данных биомаркеров за время пребывания в стационаре расценивалась как положительная при снижении уровня более чем на 10% и как недостаточная – при нарастании, неизменных значениях или снижении до 10% включительно.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США).

Таблица 1

**Общая клиническая характеристика обследуемых пациентов**

Table 1

**General clinical characteristics of the patients examined**

Признак	Пациенты с COVID-19 на фоне АГ
Возраст, лет	49,9±4,0
Пол мужской, n (%) женский, n (%)	23 (51,1) 22 (48,9)
Табачокурение, n (%)	28 (62,2)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,7 [27,6; 29,4]
Наличие избыточной массы тела, n (%)	44 (97,8%)
Длительность АГ, лет	10 [8; 15]
Систолическое артериальное давление (АД), мм.рт.ст.	155 [150; 162]
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	94 [93; 101]
Наследственная отягощенность по АГ, n (%)	28 (62,2)
Дислипидемия, n (%)	14 (31,1)
Ранний климакс в анамнезе, n (%)	4 (17,4)
Гиподинамия в анамнезе, n (%)	25 (55,6)

Все количественные признаки в группах и отдельных подгруппах проверялись на нормальность распределения с использованием частотных гистограмм, критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD) либо в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>), категориальные данные – в виде абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения данных в двух зависимых группах применен критерий Вилкоксона. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии методом пошагового исключения. Порог отсекающего был принят равным 0,5. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R<sup>2</sup> Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых.

**Результаты исследования.** В качестве возможных предикторов увеличения стадии АГ в нашем исследовании рассматривались следующие клинико-анамнестические параметры: возраст, пол, курение, ИМТ, наличие ранней менопаузы, наследственная предрасположенность, наличие сопутствующей патологии, наличие гиподинамии, дислипидемии, а также результаты лабораторно-инструментальных исследований: степень поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, процент поражения легких, сатурация кислорода в крови, показатели суточного мониторинга артериального давления (АД), уровни ЭТ-1, NT-proCNP, СРБ, прокальцитонина, Д-димера. Используемый метод включения переменных – обратный пошаговый (метод Вальда). Через 6 месяцев среди обследуемых пациентов у 12 чел. (26,7%) была I стадия АГ, у 29 чел. (64,4%) – II стадия АГ и у 4 чел. (8,9%) – III стадия АГ. Увеличение стадии АГ было выявлено у 20 чел. (44,4%).

Уровни маркеров эндотелиальной дисфункции при поступлении и при выписке представлены в *таблице 2*.

В качестве исхода в прогностической модели рассматривались два варианта развития событий по истечении 6 месяцев наблюдения за пациентами: 1 – переход стадии АГ на более высокую, 0 – стадия АГ осталась неизменной.

Таблица 2

**Уровни ЭТ-1 и NT-proCNP у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2**

Table 2

**ET-1 and NT-proCNP levels in patients with viral pneumonia caused by SARS-COV-2**

Показатель	Этапы обследования		p
	При поступлении	При выписке	
ЭТ-1, нг/мл	14,4 [10,2; 16,9]	9,0 [6,0; 12,0]	p<0,001
NT-proCNP, нг/мл	17,4 [15,4; 22,0]	14,2 [11,6; 18,2]	p<0,001

Порог отсека составил 0,5, то есть если при рассчитанном значении вероятность меньше 0,5, то предполагается, что событие не наступит, а при равном или выше 0,5 – предположительно наступит.

В итоговую прогностическую модель вошли: уровень NT-proCNP при поступлении в стационар и динамика уровня NT-proCNP в стационаре. Модель была статистически значимой ( $p=0,028$ ).

Полученная математическая прогностическая модель, включающая 2 предиктора, имела следующий вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где  $p$  – вероятность увеличения стадии АГ в долях единицы;  
 $e$  – число Эйлера, равное 2,71828;  
 $z = -7,523$  (константа) +  $0,282 \times \text{Уровень NT-proCNP при поступлении в стационар} + 2,978 \times \text{Динамика уровня NT-proCNP}$ .

На рисунке 1 представлены результаты оценки отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для изучаемых предикторов прогнозирования вероятности увеличения стадии АГ через 6 месяцев наблюдения у больных с АГ после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, уровень NT-proCNP имеет прямую связь с вероятностью увеличения стадии АГ через 6 месяцев у больных с АГ после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2. Увеличение уровня NT-proCNP на 1 пг/мл при поступлении повышает риск увеличения стадии АГ в 1,3 раза (95% ДИ: 1,01-1,75). Отсутствие

положительной динамики уровня NT-proCNP за время стационарного лечения повышает вероятность увеличения стадии АГ в 19,6 раза (95% ДИ: 3,14-44,94). При создании прогностической модели на каждом шаге происходило уменьшение хи-квадрата при сохранении статистической значимости.

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, данная прогностическая модель учитывает 73,3% факторов, определяющих вероятность увеличения стадии АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2.

Из 45-и (100 %) пациентов, отобранных для наблюдения «строго+» результаты получены у 12-и пациентов (26,7%) (спрогнозировано увеличение и, в действительности, увеличилась стадия АГ), «ложно-» (прогнозировано отсутствие увеличения стадии АГ, реально – увеличилась) результаты – у 3-х пациентов (6,7%). «Строго-» результаты получены у 26-и пациентов (57,8%) (спрогнозировано отсутствие повышения стадии АГ и, в действительности, не повысилась), «ложно+» (прогнозировано увеличение стадии АГ, реально – стадия АГ не увеличилась) результат получен у 4-х пациентов (8,8%). Таким образом, правильно было распознано 38 случаев, что составило 84,4%.

Диагностическая чувствительность разработанной прогностической модели составила 86,7%, диагностическая специфичность – 80,0%, диагностическая эффективность – 84,4%. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результата составили 75,0% и 89,7%, соответственно.

Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов модели

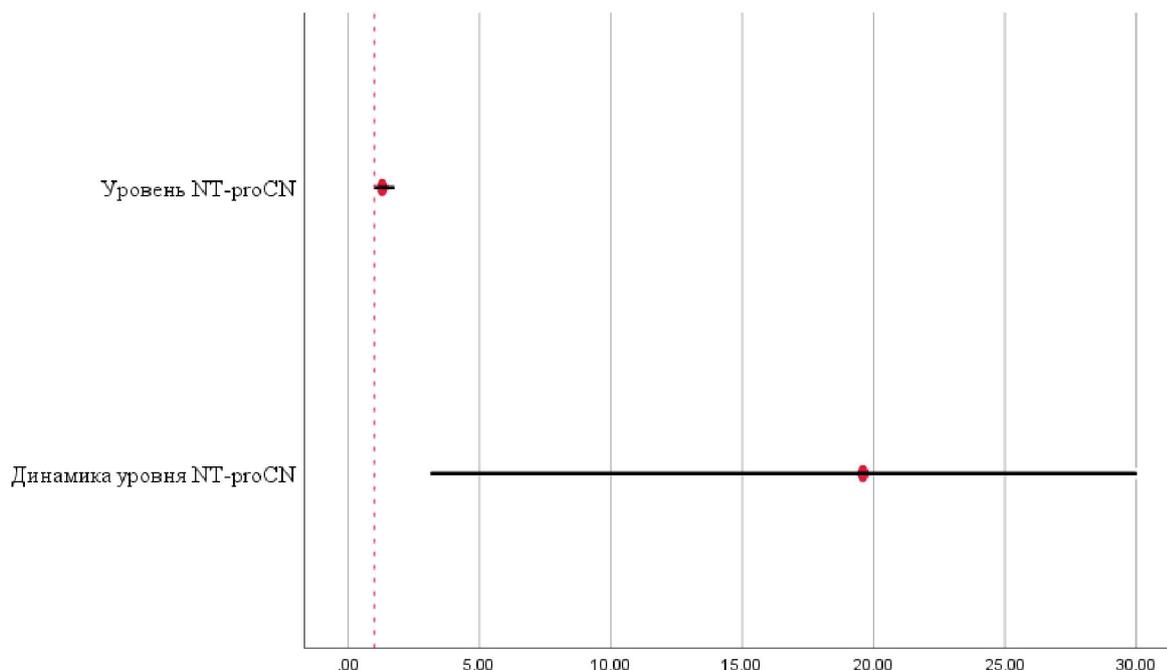


Рис. 1. Оценка отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов прогнозирования вероятности увеличения стадии АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2

Fig. 1. Odds-ratio assessment with 95% CI for the studied probability predictors of an increase in the hypertension stage after 6 months after viral pneumonia caused by SARS-COV-2

меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данной математической модели. Оценка качества разработанного алгоритма проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза увеличения стадии АГ через 6 месяцев у больных с АГ после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2, и значения регрессионной функции, составила  $0,898 \pm 0,055$  с 95% ДИ 0,79-1,0, что указывает на очень хорошее качество разработанного алгоритма. Предложенный алгоритм позволяет осуществлять прогноз увеличения стадии АГ через 6 месяцев у больных после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2.

**Обсуждение результатов.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют о влиянии на течение и прогноз у пациентов с COVID-19 наличия в анамнезе АГ. В ряду активно изучаемых взаимно отягощающих факторов COVID-19 и АГ стоит эндотелиальная дисфункция. В обзоре Моисеевой М.В. с соавт. (2022 г.) систематизированы данные о течении COVID-19 у пациентов с АГ. В качестве предикторов неблагоприятного течения или прогрессирования коронавирусной инфекции авторы указывают возраст, уровень повышения систолического АД как предиктор жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, а также отдельная роль отводится ангиотензин превращающему ферменту [12]. Сычева А.С. с соавт. (2021 г.) на основе анализа 110 историй болезни пациентов с летальным исходом предприняли попытку определения предикторов тяжелого течения COVID-19, включая наличие коморбидной

патологии. Авторами было доказано, что во всех возрастных группах в анамнезе имелась АГ с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. Выявленные в ходе анализа данные позволили авторам сделать вывод, что наличие АГ с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском является наиболее весомым предиктором тяжелого течения COVID-19. В исследованиях отмечен более высокий уровень смертности среди госпитализированных больных COVID-19 в сочетании с АГ в сравнении с больными без АГ [13]. По данным Басиева А.В. с соавт. (2021 г.) у госпитализированных больных COVID-19 в сочетании с АГ отмечался более высокий уровень смертности, в сравнении с больными без АГ. [14]. В исследовании 2023 года Тузовская О.В. с соавт., изучив ассоциацию АГ и тяжесть течения перенесенной коронавирусной инфекции, пришли к выводу, что риск наличия среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с АГ на 11% больше при увеличении индекса массы тела на  $1 \text{ кг/м}^2$ , на 3,9 % – при увеличении обхвата талии на 1 см, а при регулярном приеме антигипертензивных препаратов – в 2,3 раза меньше [15].

Прогнозирование течения имеющихся у пациента заболеваний, на фоне которых развился COVID-19, в нашем случае это АГ, является одним из приоритетных направлений при выборе тактики лечения пациентов, перенесших COVID-19. В доступной литературе представлены исследования, посвященные изучению развития и ухудшения течения АГ после перенесенного COVID-19 у пациентов разных возрастных групп. Такие исследования единичные и в основном принадлежат зарубежным авторам. Стоит отметить, что полученные другими авторами данные пересекаются с результатами нашего исследования, что еще раз подчеркивает их актуальность. При этом в доступной литературе не представлено исследований по прогнозированию вероятности увеличения стадии АГ у больных с артериальной гипертензией после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2. Так Uysal B. (2022 г.) с соавт., изучая лиц детского возраста (10-18 лет) с перенесенной легкой формой COVID-19, обнаружили, что у 28% детей было аномальное кровяное давление, из которых у 39,2% была АГ I стадии. Авторами было рекомендован длительный мониторинг артериального давления у педиатрических пациентов [16]. Возникновение спонтанной АГ в качестве последствия COVID-19 было зарегистрировано в исследовании Chen G. с соавт. По результатам исследования было подтверждено, что спонтанная АГ может возникать у пациентов с COVID- за счет резкого повышения уровня АТ-II [17]. Исследование Chioh F.W. (2021 г.) и соавт. было фокусировано на субклинической дисфункции эндотелия, выявленной даже у пациентов после COVID-19 легкой или умеренной степени, путем измерения циркулирующих эндотелиальных клеток (CECs), которые отражают повреждение сосудов. При этом у пациентов с ранее существовавшей АГ были более выраженные признаки активации эндотелия, чем у пациентов без COVID-19 с соответствующим сердечно-сосудистым риском [18]. Результаты исследования Østergaard L.

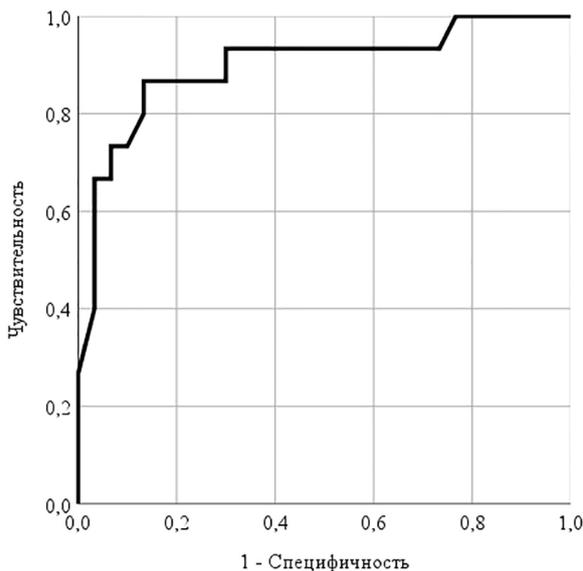


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности увеличения стадии АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2 от значений прогностической функции

Fig. 2. ROC-curve characterizing the dependence of the probability of an increase in the hypertension stage 6 months after viral pneumonia caused by SARS-COV-2 on the prognostic function values

(2021) указывают на связанные с COVID-19 микрососудистые изменения и умеренную дисфункцию капилляров, которые могут привести к развитию АГ после COVID-19 [19]. Нуриллаевой Н.М. (2023 г.) с соавт. было установлено, что нестабильное АД статистически значимо ( $p=0,031$ ) чаще было зафиксировано у пациентов, с АГ, перенесших COVID-19, по сравнению с группой пациентов с АГ без COVID-19 (35,0% против 25,0%) [20].

В качестве предиктора в прогностическую модель вероятности увеличения стадии АГ через 6 месяцев наблюдения у больных с АГ после вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 в нашем исследовании, вошел уровень NT-proCNP, который является продуктом расщепления proCNP. Аминоконцевой proCNP (NT-proCNP) циркулирует в эквивалентных количествах с CNP в плазме крови человека и считается надежным маркером степени биосинтеза пептида CNP. Данный пептид является мощным модулятором сосудистого гомеостаза, обладает противовоспалительным действием, подавляет реактивность тромбоцитов и является маркером эндотелиальной дисфункции [21-24]. В доступной литературе найдены единичные публикации, касающиеся прогностической роли NT-proCNP относительно риска возникновения или декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенного COVID-19. Так, Гончарова А.Г. с соавт. сформировали диагностическую панель кардиальных маркеров, отражающих риск декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний после SARS-CoV-2. Среди прочих биомаркеров туда вошел и NT-proCNP. По мнению авторов, использование панели белковых кардиомаркеров в комбинации с другими диагностическими критериями SARS-CoV-2 может не только повысить стратификацию риска пациентов в разные сроки после перенесенного SARS-CoV-2, но и улучшить диагностический процесс, терапевтическую эффективность и качество жизни пациентов [25].

Результаты нашего исследования позволяют говорить о возможности прогнозирования течения АГ, в частности увеличения стадии АГ, через 6 месяцев после перенесенного COVID-19, на основании уровня NT-proCNP при поступлении и его динамики за время стационарного лечения.

**Заключение.** Таким образом, разработанная нами прогностическая модель, включающая в качестве предиктора уровень NT-proCNP при поступлении и его динамику в стационаре, может быть использована для индивидуального прогнозирования увеличения стадии АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Информация о предполагаемом высоком риске неблагоприятного течения АГ (переходе в более высокую стадию) будет способствовать индивидуальному подбору объема лечебных и профилактических мероприятий у больных с АГ после вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, для минимизации этого риска.

**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. Кузовлев А.Н., Ермохина Л.В., Мельникова Н.С., и др. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С.6–17. [Kuzovlev AN, Ermohina LV, Mel'nikova NS, et al. Nomogramma dlya prognozirovaniya gospi tal'noj letal'nosti u pacientov s COVID-19, nahodivshih sya v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii [Nomogram for Predicting Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit.]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Messenger of anesthesiology and resuscitation]. 2021; 28 (1): 16–31. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17
2. Цветков В.В., Токин И.И., Лиознов Д.А., и др. Прогнозирование длительности стационарного лечения пациентов с COVID-19 // Медицинский совет. – 2020. – Т. 17. – С.82–90. [Cvetkov VV, Tokin II, Lioznov DA, et al. Prognozirovanie dlitel'nosti stacionarnogo lecheniya pacientov s COVID-19 [Predicting the duration of inpatient treatment for COVID-19 patients]. Medicinskij sovet [Medical council]. 2021; 28 (1): 16–31. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-82-90
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020; 324 (6): 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
4. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
5. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органных поражений, направления коррекции. Систематический обзор // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 6. – С.90–116. [Kanorskiy SG. Postkovidnyy sindrom: rasprostranennost' i patogenez organnykh porazheniy, napravleniya korrektsii. Sistematcheskij obzor [Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik]. 2021; 28(6): 90–116. (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116
6. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2022 Mar; 29 (2): 115–123. DOI: 10.1007/s40292-022-00506-9
7. Shalaeva EV, Shadmanov AK, Azizova FL, et al. Is Lone Hypertension a Risk Factor for More Severe COVID-19 Outcomes? Glob Heart. 2022; 17 (1): 17. DOI: 10.5334/gh.1099
8. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021; 21 (5): 319–329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9
9. Esposito L, Cancro FP, Silverio A, et al. COVID-19 and Acute Coronary Syndromes: From Pathophysiology to Clinical Perspectives. Oxid Med Cell Longev. 2021; 4936571. DOI: 10.1155/2021/4936571
10. Подзолков В. И., Сафронова Т. А., Наткина Д. У. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой

- и неконтролируемой артериальной гипертензией // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 9. – С.108–114. [Podzolkov VI, Safronova TA, Natkina DU. Endotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh s kontroliruyemoy i nekontroliruyemoy arterial'noy gipertenziyey [Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2019; 91 (9): 108–114. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000344
11. Яровая Д.В., Башкина О.А., Красилова Е.В. Влияние коронавирусной инфекции на маркеры эндотелиальной дисфункции у детей при патологии почек // Человек и его здоровье. – 2023. – Т. 26, № 1. – С.4–8. [Yarovaia DV, Bashkina OA, Krasilova EV. Vliyaniye koronavirusnoy infektsii na markery endotelial'noy disfunktsii u detey pri patologii почек [The effect of coronavirus infection on markers of endothelial dysfunction in children with kidney pathology]. *Chelovek i yego zdorov'ye [Humans and their health]*. 2023; 26 (1): 4–8. (In Russ.). DOI: 10.21626/vestnik/2023–1/01
  12. Моисеева М.В., Багишева Н.В., Мордык А.В., и др. Что известно о влиянии артериальной гипертензии на течение COVID–19 // Клинический разбор в общей медицине. – 2022. – № 5. – С.6–9. [Moiseyeva MV, Bagisheva NV, Mordyk AV, et al. Chto izvestno o vliyani arterial'noy gipertenzii na techeniye COVID–19 [What is known about the effect of arterial hypertension on the course of COVID–19]. *Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine [Clinical review for general practice]*. 2022; 5: 6–9. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00156
  13. Сычёва А.С., Кебина А.Л., Вёрткин А.Л. Клинические и прогностические критерии осложненного течения новой коронавирусной инфекции (COVID–19) // Медико–фармацевтический журнал «Пuls». – 2021. – Т. 23, № 9. – С.147–153. [Sycheva AS, Kebina AL, Ver'tkin AL. Klinicheskiye i prognosticheskiye kriterii oslozhnennogo techeniya novoy koronavirusnoy infektsii (COVID–19) [Clinical and prognostic criteria for the complicated course of new coronavirus infection (COVID–19)]. *Mediko–farmatsevticheskiy zhurnal «Pul's» [Medical & pharmaceutical journal “Pulse”]*. 2021; 23 (9): 147–153. (In Russ.). DOI: 10.26787/nydha–2686–6838–2021–23–9–147–1753
  14. Басиева А.В. Особенности течения коронавирусной инфекции на фоне сердечно–сосудистой патологии // Международный журнал медицины и психологии. – 2021. – Т. 4., №5. – С.134–137. [Basiyeva A.V. Osobennosti techeniya koronavirusnoy infektsii na fone serdechno–sosudistoy patologii [Features of the course of coronaviral infection on the background of cardiovascular pathology]. *Mezhdunarodnyy zhurnal meditsiny i psikhologii [International Journal of Medicine and Psychology]*. 2021; 4 (5): 134–137. (In Russ.).
  15. Тузовская О.В., Евдокимова Н.Е., Гарбузова Е.В., и др. Ассоциации артериальной гипертензии и тяжести течения новой коронавирусной инфекции // Атеросклероз. – 2023. – Т. 19., № 1. – С.19–27. [Tuzovskaya OV, Yevdokimova NE, Garbuzova EV, et al. Assotsiatsii arterial'noy gipertenzii i tyazhesti techeniya novoy koronavirusnoy infektsii [Associations of arterial hypertension and the severity of the course of a new coronavirus infection]. *Ateroskleroz [Atherosclerosis]*. 2023; 19 (1): 19–27. (In Russ.). DOI: 10.52727/2078–256X–2023–19–1–19–27
  16. Uysal B, Akça T, Akacı O, et al. The Prevalence of Post–COVID–19 Hypertension in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2022; 61(7): 453–460. DOI: 10.1177/00099228221085346
  17. Chen G, Li X, Gong Z, et al. Hypertension as a sequela in patients of SARS–CoV–2 infection. *PLoS ONE*. 2021; 16 (4): e0250815. DOI: 10.1371/journal.pone.0250815
  18. Chioh FW, Fong SW, Young BE, et al. Convalescent COVID–19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *eLife*. 2021; 10: e64909. DOI: 10.7554/eLife.64909
  19. Østergaard L. SARS CoV–2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID–19: consequences of capillary transit–time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep*. 2021; 9 (3): e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726
  20. Нуриллаева Н. М., Ярмухамедова Д. З. Особенности течения артериальной гипертензии у пациентов, перенесших COVID–19 // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2023. – Т. 4, № 2. – С.73–76. [Nurillayeva NM, Yarmukhamedova D Z. Osobennosti techeniya arterial'noy giper–tenzii u patsiyentov perenesshikh COVID–19 [Features of the course of arterial hypertension in patients with COVID–19]. *Zhurnal kardiorespiratornykh issledovaniy [Journal of cardiorespiratory research]*. 2023; 58 (4S): 73–76. (In Russ.). DOI: 10.5281/zenodo.8115091
  21. Wu C, Wu F, Pan J, et al. Furin–mediated processing of Pro–C–type natriuretic peptide. *J Biol Chem*. 2003; 278: 25847–25852. DOI: 10.1074/jbc.M301223200
  22. Scotland RS, Cohen M, Foster P, et al. C–type natriuretic peptide inhibits leukocyte recruitment and platelet–leukocyte interactions via suppression of P–selectin expression. *Proc Natl Acad Sci*. 2005; 102 (40): 14452–14457. DOI: 10.1073/pnas.0504961102
  23. Воронина Л.П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 102, № 3. – С.29–31. [Voronina LP. Geneticheskiye, biokhimicheskiye i funktsional'nyye markery sostoyaniya vazoregulyaryushchey funktsii endoteliiya [Genetic, biochemical and functional markers of condition of vasoregulating function of endothelium]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]*. 2011; 102 (3): 29–31. (In Russ.).
  24. Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C–type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. *Curr Pharm Des*. 2010; 16 (37): 4080–8. DOI: 10.2174/138161210794519237
  25. Гончарова А.Г., Тихонова Г.А., Гончаров И.Н. Роль кардиальных маркеров в диагностике сердечно–сосудистых заболеваний после перенесенного SARS–COV–2 // Технологии живых систем. – 2022. – Т. 19, №4. – С.42–51. [Goncharova AG, Tikhonova GA, Goncharov IN. Rol' kardial'nykh markerov v diag–nostike serdechno–sosudistyykh zabolevaniy posle perenesennogo SARS–COV–2 [The role of cardiac markers in the diagnosis of cardiovascular diseases after SARS–COV–2]. *Tekhnologii zhivyykh sistem [Technologies of living systems]*. 2022; 19 (4): 42–51. (In Russ.). DOI: 10.18127/j20700997–202204–04

## ЭТИОЛОГИЯ СИНОАЗАЛЬНОЙ ИНВЕРТИРОВАННОЙ ПАПИЛЛОМЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**БОЙКО НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1316-5061, Scopus Author ID: 16681053200, Researcher ID: I-9086-2017; докт. мед. наук, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +79034334113. E-mail: nvboiko@gmail.com

**СТАГНИЕВА ИРИНА ВЕНИАМИНОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-2894-2062; Scopus Author ID: 37008481700; докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +79034016908. E-mail: irinastagnieva@yandex.ru

**КИСЕЛЕВ ВЛАДИМИР ВЯЧЕСЛАВОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-6008-4283; Scopus Author ID: 37008437500; канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +79287593833. E-mail: vladkis2003@yandex.ru

**ГУКАСЯН ЕЛЕНА ЛЕОНИДОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5363-2605, Scopus Author ID: 57384421800, канд. мед. наук, ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29. E-mail: elena.guckasyan@yandex.ru

**СТАТЕШНАЯ ПАУЛА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7035-4344, ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29. E-mail: lula14@rambler.ru

**ЛЕБЕДЕНКО МАРΙΑ КОНСТАНТИНОВНА**, ORCID ID: 0009-0006-2281-5851, студент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29. E-mail: marialebedenko1102@gmail.com

**Реферат. Введение.** Инвертированная папиллома – самый распространенный тип синоназальных папиллом. Инвертированная папиллома относится к доброкачественным опухолям, но ее клиническое течение нередко сопряжено с рецидивированием после хирургического лечения и малигнизацией. Хотя морфологические характеристики и клинические признаки инвертированной папилломы хорошо известны, ее этиология и факторы риска остаются предметом дискуссии. **Цель исследования.** Провести анализ современной литературы и обобщить имеющиеся данные о роли вирусной инфекции, белков регуляторов клеточного цикла, ангиогенеза, хронического воспаления, влияния окружающей среды и других факторов на риск возникновения Инвертированная папиллома. **Материалы и методы.** Проведен поиск по базам данных SCOPUS, PubMed, Google scholar и РИНЦ по ключевым словам: синоназальная папиллома, инвертированная папиллома носа, папиллома Шнейдера. **Результаты и их обсуждение.** В качестве основного триггера роста инвертированной папилломы рассматривается вирус папилломы человека. Потенциальная роль вируса папилломы человека в инициации опухолевого роста обусловлена наличием в его геноме генов, кодирующих белки E6 и E7. Определенные факторы регуляции клеточного цикла и ангиогенеза способствуют нарушению регуляции пролиферации и апоптоза, а также облегчают миграцию и инвазию опухоли. Несмотря на частое выявление ДНК вируса папилломы человека и связанных с ним транскрипционных факторов в тканях инвертированной папилломы, роль папилломавирусной инфекции в возникновении инвертированной папилломы или ее трансформации в злокачественные формы достоверно не доказана. Следует отметить, что вирус папилломы человека стимулирует не только угнетение апоптоза и неконтролируемое деление эпителиальных клеток, но и ангиогенез, который также является триггером опухолевого роста. Среди других патогенетических факторов обсуждается роль хронического воспаления, воздействия курения, профессиональных вредностей и промышленного загрязнения окружающей среды. **Выводы.** Взгляды на этиологию инвертированной папилломы остаются весьма противоречивыми. Приведенные в данном обзоре результаты исследований указывают на роль вирусной инфекции, нарушений клеточного цикла, факторов ангиогенеза, хронического воспаления и влияния окружающей среды в развитии инвертированной папилломы. Необходимы дальнейшие исследования для обоснования клинических решений и определения терапевтических целей.

**Ключевые слова:** синоназальная папиллома, инвертированная папиллома носа, папиллома Шнейдера, этиология.

**Для ссылки:** Бойко Н. В., Стагниева И. В., Киселев В. В. и др. Этиология синоназальной инвертированной папилломы: современный взгляд на проблему // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С. 101–106. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).101-106.

## ETIOLOGY OF SINONASAL INVERTED PAPILLOMA: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

**BOIKO NATALIA V.**, ORCID ID: 0000-0002-1316-5061, Scopus Author ID: 16681053200, Researcher ID: I-9086-2017; Dr. sc. med., Professor at the Department of Otorhinolaryngology, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevsky per., 344022 Rostov-on-Don, Russia. E-mail: nvboiko@gmail.com; tel.: +79034334113

**STAGNIEVA IRINA V.**, ORCID ID: 0000-0002-2894-2062, Scopus Author ID: 37008481700; Dr. sc. med., Associate Professor, Head of Department of Otorhinolaryngology, Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy, 29. E-mail: irinastagnieva@yandex.ru

**KISELEV VLADIMIR V.**, ORCID ID: 0000-0001-6008-4283; Scopus Author ID: 37008437500; Cand. sc. Med., assistant professor of Department of Otorhinolaryngology, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevsky per., 344022 Rostov-on-Don, Russia. E-mail: vladkis2003@yandex.ru.

**GUKASYAN ELENA L.**, ORCID ID: 0000-0001-7401-0680, Scopus Author ID: 57384421800, Cand. sc. med., assistant professor of Department of Otorhinolaryngology, Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy, 29. E-mail: elena.guckasyan@yandex.ru

**STATESHNAYA PAULA A.**, ORCID ID: 0000-0002-7035-4344, Scopus Author ID: 57384660800, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevsky per., 344022 Rostov-on-Don, Russia. E-mail: lula14@rambler.ru

**LEBEDENKO MARIA K.**, ORCID ID: 0009-0006-2281-5851, Student, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevsky per., 344022 Rostov-on-Don, Russia. E-mail: marialebedenko1102@gmail.com

**Abstract. Introduction.** Inverted papilloma is the most common type of sinonasal papilloma. It refers to benign tumors, but its clinical course is often associated with post-surgical recurrences and malignancy. Although the morphological characteristics and clinical features of inverted papilloma are well known, its etiology and risk factors remain a matter of debate. **Aim.** The aim of the study was to analyze the contemporary literature and summarize the data available regarding the significance of viral infection, cell cycle regulator proteins, angiogenesis, chronic inflammation, environmental influences, and other factors for the risk of inverted papilloma. **Materials and Methods.** A search was made in databases, such as SCOPUS, PubMed, Google Scholar, and RSCI, using the following keywords: Sinonasal papilloma, inverted nasal papilloma, Schneiderian papilloma. **Results and Discussion.** Human papillomavirus is considered the main growth trigger of inverted papilloma. Potential role of human papillomavirus in initiating the tumor growth is related to the presence in its genome of genes encoding the E6 and E7 proteins. Certain cell cycle regulatory factors and angiogenic proteins contribute to the dysregulation of proliferation and apoptosis and facilitate cell migration and tumor invasion. However, despite the frequent detection of human papillomavirus DNA and associated transcription factors in inverted papilloma tissues, significance of the papillomavirus infection in the occurrence of inverted papilloma or its transformation into malignant forms has not been proven reliably yet. It should be noted that human papillomavirus stimulates not only apoptosis inhibition and the uncontrolled division of epithelial cells, but also angiogenesis, which is also a tumor growth trigger. Among other pathogenic factors, we also discussed the importance of chronic inflammation, smoking, occupational hazards, and industrial environmental pollution. **Conclusions.** Though etiology of sinonasal inverted papilloma remains controversial, the studies reviewed here indicate the importance of viral infection, cell cycle and angiogenic factors, environmental and occupational exposure, and chronic inflammation. Further studies on etiologic factors are required to ensure better clinical guidance and therapeutic targets.

**Keywords:** sinonasal papilloma, inverted nasal papilloma, Schneiderian papilloma, etiology.

**For reference:** Boiko NV, Stagnieva IV, Kiselev VV, et al. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A modern view on the problem. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 101-106. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).101-106.

**Введение.** Синоназальные папилломы являются редкими доброкачественными эпителиальными неоплазиями, возникающими из эктодермальной слизистой оболочки дыхательных путей (эпителий Шнейдера), выстилающей синоназальный тракт. Поэтому эти новообразования также известны как папилломы Шнейдера.

Согласно последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), синоназальные папилломы разделены на три гистологических типа: экзофитная (фунгиформная, септальная и плоскоклеточная), инвертированная и онкоцитарная (цилиндрикоклеточная, столбчатая папиллома) [1].

Инвертированная папиллома (ИП) – самый распространенный тип, составляет 0,5-4% всех новообразований синоназальной локализации и встречается с частотой 0,2 - 1,5 на 100000 в год [2]. Мужчины страдают чаще женщин в соотношении 3,4 : 1 [3].

ИП обычно выглядит как большое полиповидное образование сероватого цвета с неровной, многоузелковой поверхностью, исходящее из латеральной

стенки носа или верхнечелюстной пазухи, расположенное в одной половине носа [4]. Гистологически ИП характеризуется утолщением эпителиального пласта с сосочковой инвагинацией его в подлежащую соединительную ткань и интактной базальной мембраной [5]. Эпителиальный покров ИП представлен хорошо дифференцированным респираторным эпителием с вариабельной плоскоклеточной дифференцировкой.

Хотя морфологические характеристики и клинические признаки ИП хорошо известны, ее этиология и факторы риска остаются предметом дискуссии [6].

В свете имеющихся данных о причастности вируса папилломы человека (ВПЧ) к развитию различных гиперпластических и опухолевых процессов [7, 8, 9, 10] предприняты попытки поиска корреляции выявления ВПЧ с возникновением ИП и ее последующей малигнизации.

**Цель исследования:** провести анализ современной литературы и обобщить имеющиеся данные о роли вирусной инфекции, белков регуля-

торов клеточного цикла, ангиогенеза, хронического воспаления, влияния окружающей среды и других факторов на риск возникновения ИП.

**Материал и методы.** Проведен поиск по базам данных SCOPUS, PubMed, Google scholar и РИНЦ по ключевым словам: синоназальная папиллома, инвертированная папиллома носа, папиллома Шнейдера. Для рассмотрения произведен отбор мета-анализов, систематических обзоров, оригинальных исследований за период с 1998 по 2023 год.

#### **Результаты и их обсуждение.**

Вирусная теория происхождения ИП обсуждается в литературе на протяжении многих лет. В качестве основного триггера опухолевого роста рассматривается вирус папилломы человека (ВПЧ). Существовавшие ранее гипотезы о причастности вируса Эпштейна-Барр к возникновению ИП в настоящее время опровергнуты многочисленными исследованиями, приведенными в обзорных статьях S. Anari, S. Carrie [11] и C.L. Sham et al. [12].

Потенциальная роль ВПЧ в инициации опухолевого роста обусловлена наличием в его геноме генов, кодирующих белки E6 и E7. Эти белки способны связывать транскрипционные факторы, регулирующие деление клетки (p53, p21, pRb) и ее программированную смерть – апоптоз (bcl - 2). Результатом такого связывания является снижение противоопухолевой защиты и неконтролируемое деление клеток.

Несколько исследований изучали корреляцию между вирусом папилломы человека, инвертированной папилломой и ее возможной злокачественной трансформацией. H.K. Kashima et al. [13] предположили, что ВПЧ этиологически связан с синоназальными папилломами, инвертированными папилломами и плоскоклеточным раком на основании обнаружения ДНК ВПЧ в образцах каждой опухоли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). В соответствии с результатами предыдущих исследований, авторы разделили пациентов с доброкачественным и злокачественным клиническим течением на группы низкого и высокого риска на основе типов выделенных ВПЧ. ВПЧ-6 и -11 считаются типами низкого риска, а ВПЧ-16 и -18 - типами высокого риска.

S.P. McKay et al. [14] в ретроспективном исследовании 14 пациентов с синоназальной папилломой сообщили, что вирусный геном ВПЧ был интегрирован в образцы 2 из 3 пациентов со злокачественными ИП, что еще раз указывает на активную роль ВПЧ в процессах малигнизации.

В ряде исследований было показано, что ВПЧ может быть фактором инициации развития ИП на ранних стадиях ее развития. По данным F.M. Cheng et al. [15] ДНК ВПЧ обнаружена в 7 из 57 случаев синоназальной ИП, причем у этих 7 больных ИП были отнесены к 1-2 стадии заболевания, в то время как у остальных 50 больных с 3-4 стадией опухоли ВПЧ не обнаружен. Выделенные ДНК принадлежали ВПЧ различных типов: 11, 16, 31, 35, 58, 52, причем в двух случаях обнаружены вирусы ВПЧ двух типов.

C.S. Hwang et al. [16] продемонстрировали связь присутствия ВПЧ не только со злокачественной трансформацией ИП, но и с рецидивами опухоли.

Несмотря на это множество данных о причастности ВПЧ к патогенезу ИП, существует ряд исследований, представляющих противоречивые данные. M. Kraft et al. [17] обнаружили ВПЧ-11 только в 1 из 29 ИП (3%) и ни в одном из четырех случаев ИП с сопутствующим плоскоклеточным раком. Кроме того, исследование 66 пациентов с ИП и 5 пациентов с ИП с озлокачествлением, не выявило наличия ДНК ВПЧ у 20 (30,3%) и 3 (60%) соответственно. Последующий анализ показал, что присутствие ДНК ВПЧ не было ни статистически значимым предиктором рецидива ИП ( $p = 0,745$ ), ни статистически значимым фактором риска малигнизации ( $p = 0,32$ ) [18]. Эти данные свидетельствуют о том, что папилломавирусная инфекция может быть проявлением случайной колонизации полости носа, а не важным этиологическим фактором или предиктором рецидива или малигнизации.

Многие исследователи пытались объяснить потенциальные механизмы участия ВПЧ в этиологии ИП, исследуя его влиянием на экспрессию p53 и p21. p53 действует как супрессор опухоли, запуская защитный клеточный цикл угнетения и апоптотический ответ в клетках с повреждением ДНК [19] и его генные мутации хорошо известны как наиболее частые изменения при раке головы и шеи [19]. Онкопротеины E6 и E7 генома ВПЧ подавляют p53, нарушая нормальный контроль цикла клеточного деления [20]. Еще один фактор транскрипции – p21, участвующий в ограничении цикла клеточного деления, также угнетается онкопротеинами ВПЧ [21].

Были проведены серьезные исследования, изучающие эти белки в ИП, но их результаты оказались неубедительными. В исследовании A. Scheel и соавт. [2] ВПЧ был обнаружен у 11 из 90 (12%) пациентов, из них ВПЧ-11 выделен лишь в 9 образцах. Различия в выявлении p53, p16 и циклина D1 по сравнению с контролем были незначительными. Это позволяет предполагать, что нарушение регуляции данных белков не является важным для типов ВПЧ низкого риска. В другом исследовании гиперэкспрессия p53 была обнаружена только у больных со злокачественными формами ИП, но не при доброкачественных поражениях, что поддерживает точку зрения об участии p53 в процессах канцерогенеза и малигнизации [22].

C. Buchwald et al. [19] обнаружили присутствие ВПЧ только у 4 из 30 пациентов с ИП и карциномой. У больных, положительных по ВПЧ, не обнаружено гиперэкспрессии p53, в то время как она отмечена у 21 из 24 (88%) ВПЧ-негативных больных. Таким образом, авторы продемонстрировали обратную связь между экспрессией p53 и присутствием ВПЧ у пациентов с ИП с плоскоклеточным раком.

H. Katori et al. [21] обнаружили экспрессию p21 и p53 в 13 из 29 (45%) и 11 из 29 (38%) образцах тканей ИП соответственно. Повышенное содержание p21 и p53 было показано в образцах тканей ИП с

тяжелой дисплазией и ИП с плоскоклеточным раком по сравнению с контрольными образцами слизистой оболочки носа. Авторы предлагают использовать тесты на ВПЧ, p21 и p53 в качестве скрининга для выявления потенциальной дисплазии и малигнизации.

G. Altavilla et al. [23] также сообщили, что опухоли, несущие диспластический эпителий, были резко положительными по p21 и p53 в переходных и метастатических клетках, но доброкачественные ИП, связанные с ВПЧ, также высоко экспрессируют p21. В целом, эти исследования предполагают сложную взаимосвязь между ВПЧ, p53 и p21, которые могут зависимо или независимо влиять на развитие и злокачественную трансформацию ИП.

Подводя итог, можно сказать, что, несмотря на частое выявление ДНК ВПЧ в тканях ИП, роль папилломавирусной инфекции, как провоцирующего фактора развития папилломы или ее трансформации в злокачественные формы, достоверно не доказана.

Еще одним важным фактором стимуляции опухолевого роста является ангиогенез [24, 25]. В тканях ИП были обнаружены некоторые клеточные факторы, стимулирующие неоангиогенез: остеопонтин (OPN), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), остеомотин и другие.

Остеопонтин (OPN) представляет собой секретируемый фосфопротеин, критически важный для образования, миграции и инвазии различных опухолевых клеток. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) играет существенную роль в опосредовании неоангиогенеза во время опухолевой прогрессии, способствуя митогенезу и миграции эндотелиальных клеток, повышая проницаемость сосудов и формируя кровеносные сосуды.

W. Liu et al. [26] сообщили, что уровни окрашивания, экспрессия мРНК и уровни белка для OPN и VEGF были выше в тканях ИП по сравнению с контрольными тканями, и что корреляция между уровнем экспрессии и тяжестью заболевания была значительной. Эти результаты свидетельствуют о том, что взаимосвязь OPN-VEGF способствует прогрессированию опухоли за счет усиления ангиогенеза и может способствовать клиническому прогрессированию ИП. Ангиомотин является еще одним белком, модулирующим ангиогенез посредством подавления ангиостатина – циркулирующего ингибитора ангиогенеза. J.Y. Yun et al. [27], основываясь на анализе ПЦР и вестерн-блоттинга, сообщили о гиперэкспрессии ангиомотина в тканях ИП по сравнению с нормальной слизистой оболочкой носа и пазух, что предполагает его связь с прогрессированием и ростом ИП посредством ангиогенеза.

Следует отметить, что ВПЧ стимулирует не только угнетение апоптоза и неконтролируемое деление эпителиальных клеток, но и процессы новообразования сосудов для обеспечения трофики образовавшихся пролифератов [28, 29, 30].

Среди множества потенциальных триггеров развития ИП обсуждается роль хронического воспаления, поскольку ИП обычно берет начало в области латеральной стенки носа, то есть в зоне среднего носового хода и остиомеатального комплекса, пора-

жаемых при хронических воспалительных процессах околоносовых пазух [31, 32].

Гистопатологические исследования выявляют повышенное количество клеточных маркеров воспаления: нейтрофилов (в преобладающем количестве), а также макрофагов, эозинофилов, Т-лимфоцитов CD8+, Т-регуляторных клеток в периферических зонах ИП, сочетание ИП и назальных полипов было отмечено в 28% исследованных случаев, а сопутствующий хронический риносинусит выявлен у 100% пациентов [33]. Эти результаты показывают, что активные клеточно-опосредованные врожденные и приобретенные иммунные ответы играют важную роль в развитии ИП.

B.N. Yoon et al. [34] сообщили, что 21,9% образцов тканей ИП были охвачены воспалительными полипами носа, что позволяет предположить, что хроническое воспаление могло быть предшественником ИП. R.R. Orlandi и et al. [35] обнаружили, что показатель Lunde Maskau в контралатеральной пазухе, как правило, выше у пациентов с ИП, чем с другими синоназальными опухолями, что также подтверждает гипотезу участия воспаления в патогенезе ИП.

Взаимосвязь между воспалением и ИП была также изучена H.J. Roh et al. [36], которые продемонстрировали, что популяция воспалительных клеток была значительно выше в тканях ИП по сравнению с другими синоназальными папилломами (экзофитной и онкоцитарной папилломой) и что эта клеточная популяция была более значительна при ранних стадиях поражения, что, по мнению авторов, указывает на роль воспаления в инициации развития ИП. Не исключено, что хроническое воспаление создает условия для вирусной репликации и стимулирует продукцию клеточных медиаторов, нарушающих механизмы апоптоза, что и приводит к росту опухоли [35].

Изучение маркеров пролиферации и апоптоза, таких как PCNA, BAX, цитохром С и каспаза-8 в тканях ИП и назальных полипов выявляют их дисрегуляцию и потенциальное участие в развитии ИП [37].

Наконец, матриксные металлопротеиназы (MMPs), признанные ключевыми ферментами ремоделирования тканей, были обнаружены в высоких концентрациях в воспалительных клетках, прилегающих к гиперпластическому эпителию ИП. J.F. Rapon et al. [38] сообщили о значительном увеличении количества MMP-9-положительных воспалительных клеток, примыкающих к гиперпластическому эпителию ИП, по сравнению с негиперпластическим эпителием, что подтверждает вовлечение MMP-9-экспрессирующих воспалительных клеток в переход от хронического воспаления к папилломе.

Хотя воспалительные клетки идентифицируются как значительная клеточная популяция при ИП, механизмы связи между хроническим воспалением и ИП до конца не изучены.

В зарубежной литературе имеются публикации о влиянии факторов внешней среды на возникновение, рецидивы и малигнизацию ИП. Основными такими факторами являются курение [39, 40], профессиональные вредности и загрязнение окружа-

ющей среды продуктами промышленного производства [41, 42].

**Заключение.** Синоназальная ИП – редкая доброкачественная опухоль. Ее важное клиническое значение определяется склонностью к рецидивированию и малигнизации. Взгляды на этиологию ИП остаются весьма противоречивыми, однако, данный обзор выявляет роль вирусной инфекции, факторов регуляции клеточного цикла и ангиогенеза, хронического воспаления и влияния окружающей среды. Необходимы дальнейшие исследования факторов риска и взаимоотношений различных медиаторов воспаления, пролиферации и апоптоза в патогенезе этого заболевания для принятия клинических решений и определения терапевтических целей.

**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. El-Naggar AK, Chan JKC, Takata T, et al. The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives. *Human Pathology*. 2017; 66: 10–12. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.05.014
2. Scheel A, Lin GC, McHugh JB, et al. Human papillomavirus infection and biomarkers in sinonasal inverted papillomas: clinical significance and molecular mechanisms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015; 5 (8): 701–707. DOI:10.1002/alr.21524
3. Govindaraj S, Wang H. Does human papilloma virus play a role in sinonasal inverted papilloma? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 22 (1): 47–51. DOI:10.1097/moo.0000000000000017
4. Suh JD, Ramakrishnan VR, Thompson CF, et al. Inverted papilloma of the sphenoid sinus: risk factors for disease recurrence. *Laryngoscope*. 2015; 125 (3): 544–548. DOI: 10.1002/lary.24929
5. Бойко Н.В., Панченко С.Н., Кириченко Ю.Г. К вопросу о морфогенезе инвертированной папилломы носа // *Рос. ринология*. – 2008. – № 3. – С.23–28. [Boiko NV, Panchenko SN, Kirichenko UG. K voprosu o morfogeneze invertirovannoy papillomy nosa [On the issue of the morphogenesis of the nasal inverted papilloma]. *Rossiyskaya rinologiya* [Russian Rhinology]. 2008; 3: 23–28. (In Russ.). eLIBRARY ID: 11649971. EDN: JUYIWB
6. Wang M–J, Noel JE. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative review. *World Journal of Otorhinolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2017; 3 (1): 54–58. DOI: 10.1016/j.wjorl.2016.11.004
7. Бойко Н.В., Панченко С.Н. Обнаружение вируса папилломы человека при гиперпластических процессах в ЛОР органах // *Вестник оториноларингологии*. – 2017. – Т. 82, № 2. – С.51–54. [Boiko NV, Panchenko SN. Obnaruzhenie virusa papillomy cheloveka pri giperplasticheskikh protsessakh v LOR organakh [The detection of the human papilloma virus during hyperplastic processes in the nose, ears and throat]. *Vestnik Otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2017; 82 (2): 51–54. (In Russ.)]. DOI:10.17116/otorino201782251–54
8. Верещагин М.Ю., Минкин А.У., Макарова М.В. Частота вирусассоциированного рака полости носа и околоносовых пазух в Архангельской области // *Опухоли головы и шеи*. – 2018. – Т. 8, № 4. – С.56–60. [Vereschagin MYu, Minkin AU, Makarova MV. Chastota virusassotsiirovannogo raka polosti nosa i okolonosovykh pazukh v Arkhangel'skoj oblasti [Prevalence of virus-associated cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses in the Arkhangelsk Region]. *Opukholi golovy i shei* [Head and Neck Tumors]. 2018; 8 (4): 56–60. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222–1468–2018–8–4–56–60
9. Певзнер А.М., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К. Литвяков Н.И. Вирус папилломы человека и злокачественные новообразования головы и шеи (обзор литературы) // *Опухоли головы и шеи*. – 2019. – Т. 9, № 2. – С.43–52. [Pevzner AM, Tsyganov MM, Ibragimova MK, Litvyakov NV. Virus papillomy cheloveka i zlokachestvennye novoobrazovaniya golovy i shei (obzor literatury) [Human papillomavirus in head and neck cancer (literature review)]. *Opukholi golovy i shei* [Head and Neck Tumors]. 2019; 9 (2): 43–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222–1468–2019–9–2–43–52
10. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Молекулярно–клинические аспекты плоскоклеточной карциномы ротоглотки, ассоциированной с вирусом папилломы человека // *Опухоли головы и шеи*. – 2021. – Т. 11, № 2. – С.31–40. [Polatova DSh, Madaminov AYU. Molekulyarno–klinicheskie aspekty ploskokletochnoy kartsinomy rotoglotki, assotsiirovannoy s virusom papillomy cheloveka [Molecular and clinical aspects of oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus]. *Opukholi golovy i shei* [Head and Neck Tumors]. 2021; 11 (2): 31–40. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2313–805X–2021–11–2–31–40
11. Anari S, Carrie S. Sinonasal inverted papilloma: narrative review. *J Laryngol Otol*. 2010; 124 (7): 705–715. DOI: 10.1017/s0022215110000599
12. Sham CL, To KF, Chan PK, et al. Prevalence of human papillomavirus, Epstein–Barr virus, p21, and p53 expression in sinonasal inverted papilloma, nasal polyp, and hypertrophied turbinate in Hong Kong patients. *Head Neck*. 2012; 34 (4): 520–533. DOI: 10.1002/hed.21772
13. Kashima HK, Kessis T, Hruban RH, et al. Human papillomavirus in sinonasal papillomas and squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 1992; 102 (9): 973–976. DOI: 10.1288/00005537–199209000–00003
14. McKay SP, Gre'goire L, Lonardo F, et al. Human papillomavirus (HPV) transcripts in malignant inverted papilloma are from integrated HPV DNA. *Laryngoscope*. 2005; 115 (8): 1428–1431. DOI: 10.1097/01.mlg.0000168091.50584.b4
15. Cheung FM, Lau TW, Cheung LK, et al. Schneiderian papillomas and carcinomas: a retrospective study with special reference to p53 and p16 tumor suppressor gene expression and association with HPV. *Ear Nose Throat J*. 2010; 89 (10): E5–E12. DOI: 10.1177/014556131008901002
16. Hwang CS, Yang HS, Hong MK. Detection of human papilloma–virus (HPV) in sinonasal inverted papillomas using polymerase chain reaction (PCR). *Am J Rhinol*. 1998; 12 (5): 363–366. DOI: 10.2500/105065898780182499
17. Kraft M, Simmen D, Casas R, Pfaltz M. Significance of human papillomavirus in sinonasal papillomas. *J Laryngol Otol*. 2001; 115 (9): 709–714. DOI: 10.1258/0022215011908955
18. Jenko K, Kocjan B, Zidar N, et al. Inverted papillomas HPV more likely represents incidental colonization than an etiological factor. *Virchows Arch*. 2011; 459 (5): 529–538. DOI: 10.1007/s00428–011–1139–1

19. Buchwald C, Lindeberg H, Pedersen BL, Franzmann MB. Human papilloma virus and p53 expression in carcinomas associated with sinonasal papillomas: a Danish Epidemiological study 1980–1998. *Laryngoscope*. 2001; 111 (6): 1104–1110. DOI: 10.1097/00005537-200106000-00032
20. Harris MO, Beck JC, Lancaster W, et al. The HPV 6 E6/E7 transforming genes are expressed in inverted papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 118 (3): 312–318. DOI: 10.1016/s0194-59989870307-9
21. Katori H, Nozawat A, Tsukuda M. Relationship between p21 and p53 expression, human papilloma virus infection and malignant transformation in sinonasal-inverted papilloma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006; 18 (4): 300–305. DOI: 10.1016/j.clon.2005.11.001
22. Franzmann MB, Buchwald C, Jacobsen GK, Lindeberg H. Expression of p53 in normal nasal mucosa and in sinonasal papillomas with and without associated carcinoma and the relation to human papillomavirus (HPV). *Cancer Lett*. 1998; 128 (2): 161–164. DOI: 10.1016/s0304-3835(98)00058-5
23. Altavilla G, Staffieri A, Busatto G, et al. Expression of p53, p16INK4A, pRb, p21WAF1/CIP1, p27KIP1, cyclin D1, Ki-67 and HPV DNA in sinonasal endophytic Schneiderian (inverted) papilloma. *Acta Otolaryngol*. 2009; 129 (11): 1242–1249. DOI: 10.3109/00016480802620647
24. Рубина К.А., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы физиологического и опухолевого роста кровеносных сосудов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 2. – С.121–137. [Rubina KA, Tkachuk VA. Molekulyarnye i kletochnye mekhanizmy fiziologicheskogo i opukholevogo rosta krovenosnykh sosudov [Molecular and cellular mechanisms of angiogenesis in physiological and pathological conditions]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni IM Sechenova* [Russian journal of physiology named after IM Sechenov]. 2017; 103 (2): 121–137. (In Russ.). eLIBRARY ID: 28969038. EDN: YJYEBR
25. Cho WC, Jour G, Aung PP. Role of angiogenesis in melanoma progression: update on key angiogenic mechanisms and other associated components. *Semin Cancer Biol*. 2019; 59: 1096–1360. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.06.015
26. Liu W, Li Z, Luo Q, et al. The elevated expression of osteopontin and vascular endothelial growth factor in sinonasal inverted papilloma and its relationship with clinical severity. *Am J Rhinol Allergy*. 2011; 25 (5): 313–317. DOI: 10.2500/ajra.2011.25.3662
27. Byun JY, Lee SH, Shin JM, et al. Overexpression of angiominin in sinonasal inverted papilloma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014; 4 (6): 512–516. DOI: 10.1002/alr.21293
28. Бойко Н.В., Стагниева И.В., Быкова В.В. Ангиогенез как типовой патологический процесс при рецидивирующих носовых кровотечениях // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, № 1. – С.42–46. [Boiko NV, Stagnieva IV, Bykova VV. Angiogenez kak tipovoy patologicheskiy protsess pri retsidiviruyushchikh nosovykh krvotecheniyakh [Angiogenesis as a typical pathologic process in recurrent epistaxis]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2022; 17 (1): 42–46. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2022.17012
29. Smith-McCune KK, Weidner N. Demonstration and characterization of the angiogenic properties of cervical dysplasia. *Cancer Res*. 1994; 54 (3): 800–804. PMID: 7508337
30. Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends in Microbiology*. 2011; 19 (1): 33–39. DOI: 10.1016/j.tim.2010.10.002
31. Носуля Е.В., Ким И.А., Максимов В.А., Черных Н.М., Кравчук А.П. Частота и варианты пневматизации внутриносовых структур и их связь с хроническим синуситом // Российская ринология. – 2021. – Т. 29, № 3. – С.155–160. [Nosulya EV, Kim IA, Maksimov VA, Chernykh NM, Kravchuk AP. Chastota i varianty pnevmatizatsii vnutrinosovykh struktur i ikh svyaz' s khronicheskim sinusitom [Frequency and variants of pneumatization of intranasal structures and their association with chronic sinusitis]. *Rossiiskaya rinologiya* [Russian Rhinology]. 2021; 29 (3): 155–160. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosrino202129031155
32. Ким И.А., Носуля Е.В., Рагимова Д.Р. Особенности приверженности лечению больных хроническим риносинуситом с полипами носа // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87, № 1. С.81–86. [Kim IA, Nosulya EV, Ragimova DR. Osobennosti priverzhennosti lecheniyu bol'nykh khronicheskim rinosinusitom s polipami nosa [Features of adherence to treatment of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2022; 87 (1): 81–86. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino20228701181
33. Zhao L, Li CW, Jin P, et al. Histopathological features of sinonasal inverted papillomas in Chinese patients. *Laryngoscope*. 2016; 126 (4): 141–147. DOI: 10.1002/lary.25694
34. Orlandi RR, Rubin A, Terrell JE, et al. Sinus inflammation associated with contralateral inverted papilloma. *Am J Rhinol*. 2002; 16 (2): 91–95. DOI: 10.1177/194589240201600204
35. Yoon BN, Chon KM, Hong SL, et al. Inflammation and apoptosis in malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: the role of the bridge molecules, cyclooxygenase-2, and nuclear factor kappa B. *Am J Otolaryngol*. 2013; 34 (1): 22–30. DOI: 10.1016/j.amjoto.2012.07.008
36. Roh HJ, Procop GW, Batra PS, Citardi MJ, Lanza DC. Inflammation and the pathogenesis of inverted papilloma. *Am J Rhinol*. 2004; 18 (2): 65–74. DOI: 10.1177/194589240401800201
37. Wang H, Liu Q, Xu R, et al. Outcomes of sinonasal oncocyctic papilloma by endoscopic approach in 69 patients. *Auris Nasus Larynx*. 2022; 49: 77–83. DOI: 10.1016/j.anl.2021.05.008
38. Papon JF, Lechapt-Zalcman E, Abina M, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression in sinonasal inverted papilloma. *Rhinology*. 2006; 44 (3): 211–215. PMID: 17020070
39. Moon IJ, Lee DY, Suh MW, et al. Cigarette smoking increases risk of recurrence for sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy*. 2010; 24 (5): 325–329. DOI: 10.2500/ajra.2010.24.3510
40. Hong SL, Kim BH, Lee JH, et al. Smoking and malignancy in sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope*. 2013; 123 (5): 1087–1091. DOI: 10.1002/lary.23876
41. Sham CL, Lee DL, van Hasselt CA, Tong MC. A case-control study of the risk factors associated with sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy*. 2010; 24 (1): e37e40. DOI: 10.2500/ajra.2010.24.3408
42. d'Errico A, Zajacova J, Cacciatore A, et al. Occupational risk factors for sinonasal inverted papilloma: a case-control study. *Occup Environ Med*. 2013; 70 (10): 703–708. DOI: 10.1136/oemed-2013-101384

## ПОСТТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ (обзор зарубежной литературы)

**ТЛАИС ХАДИ**, ORCID ID: 0009-0008-1034-3724; аспирант кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский институт имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 495 965 45 20. E-mail: tlais88@mail.ru

**АНАЕВ ЭЛЬДАР ХУСЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-3672-9242, Scopus Author ID: 6507305976, Resercher ID: A-1304-2016, RSCI Author ID: 3542-3412, докт. мед. наук, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский институт имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 495 965 45 20. E-mail: el\_anaev@hotmail.com

**Реферат. Введение.** Посттуберкулезная обструктивная болезнь легких в качестве хронического заболевания рассматривается в течение последнего десятилетия. Несмотря на успешное клиническое излечение от туберкулеза, до 50% пациентов имеют посттуберкулезную обструктивную болезнь легких, определяемую как «признаки хронического нарушения дыхательной системы, с симптомами или без них, хотя бы частично относимыми к предшествующему легочному туберкулезу». **Цель исследования** - рассмотреть эпидемиологические и патофизиологические связи между хронической обструкцией дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких и туберкулезе, осветить диагностические и лечебные подходы ведения пациентов с посттуберкулезной обструктивной болезнью легких. **Материал и методы.** Мы провели поиск в доступных информационных базах данных до июня 2023 г. с использованием ключевых терминов: хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, ассоциированная с туберкулезом хроническая обструктивная болезнь легких, посттуберкулезная обструктивная болезнь легких. **Результаты и их обсуждение.** Посттуберкулезная обструктивная болезнь легких является одним из многих осложнений после туберкулеза, который существенно влияет на экономическое, социальное и психологическое благополучие отдельных лиц, семей и общества. Посттуберкулезная обструктивная болезнь легких включает группу гетерогенных состояний, поражающих крупные и малые дыхательные пути (бронхоэктазы, обструктивные изменения дыхательных путей), паренхиму легких, плевру и/или сосудистую сеть легких, и может проявляться симптомами, частично связанными с перенесенным туберкулезом легких. Посттуберкулезная обструктивная болезнь легких возникает в результате сложного взаимодействия между иммунной реактивностью человека, патогенами и факторами окружающей среды, влияет на состояние органов дыхания в долгосрочной перспективе. Основные факторы риска посттуберкулезной обструктивной болезни легких включают: курение, низкий социально-экономический статус, дефицит витамина D, сахарный диабет. У людей, страдающих посттуберкулезной обструктивной болезнью легких, сокращается ожидаемая продолжительность жизни и повышается риск рецидива туберкулеза. **Выводы.** В настоящее время из-за отсутствия контролируемых клинических исследований нет общепринятых рекомендаций по диагностике и лечению посттуберкулезной обструктивной болезни легких. Ведение пациентов с посттуберкулезной обструктивной болезнью легких в основном включает адьювантную терапию, используемую при других хронических обструктивных заболеваниях легких, и легочную реабилитацию. Ранняя диагностика и своевременное лечение имеют главное значение для ограничения повреждения легких.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, посттуберкулезная обструктивная болезнь легких, факторы риска, диагностика, лечение.

**Для ссылки.** Тлаис Х., Анаев Э.Х. Посттуберкулезная обструктивная болезнь легких (обзор зарубежной литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.107–118. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).107-118.

## POST-TUBERCULOUS OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (review of foreign literature)

**TLAIS HADI**, ORCID ID: 0009-0008-1034-3724; Postgraduate Student of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov str., 117997 Moscow, Russia. Tel.: +7 495 965 45 20. E-mail: tlais88@mail.ru

**ANAIEV ELДАР Kh.**, ORCID ID: 0000-0003-3672-9242, Scopus Author ID: 6507305976, Researcher ID: A-1304-2016, RSCI Author ID: 3542-3412, Dr. sc. med., Professor at the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov str., 117997 Moscow, Russia. Tel.: +7 495 965 45 20. E-mail: el\_anaev@hotmail.com

**Abstract. Introduction.** Post-tuberculous obstructive pulmonary disease has been considered as a chronic disease for the last decade. Despite successful clinical cure of tuberculosis, up to 50% of patients have post-tuberculous obstructive pulmonary disease, defined as the “signs of chronic respiratory distress, with or without symptoms, at least partially attributable to prior pulmonary tuberculosis”. **Aim.** To consider the epidemiological and pathophysiological relationships between chronic airway obstruction in COPD and tuberculosis and to highlight the diagnostic and therapeutic approaches to managing patients with post-tuberculous obstructive pulmonary disease. **Materials and Methods.** We searched available information databases up to June 2023 using key terms, i.e. COPD, tuberculosis associated with COPD, post-tuberculous obstructive pulmonary disease. **Results and Discussion.** Post-tuberculous obstructive pulmonary disease is one of the many TB complications that significantly affects the economic, social, and psychological well-being of individuals, families, and communities. Post-tuberculous obstructive pulmonary disease includes a group of heterogeneous conditions affecting the large and small airways, such as bronchiectasis or obstructive airways; lung parenchyma, pleura, and/or pulmonary vasculature, and may present with symptoms partly associated with past

pulmonary tuberculosis. Post-tuberculous obstructive pulmonary disease results from a complex interaction between human immune reactivity, pathogens, and environmental factors that affects long-term respiratory health. Major risk factors for post-tuberculous obstructive pulmonary disease include smoking, low socioeconomic status, vitamin D deficiency, and diabetes mellitus. People with post-tuberculous obstructive pulmonary disease have a reduced life expectancy and an increased risk of TB recurrence. **Conclusions.** Currently, due to the lack of controlled clinical trials, there are no generally accepted recommendations for the diagnosis and treatment of post-tuberculous obstructive pulmonary disease. The management of patients with post-tuberculous obstructive pulmonary disease mainly includes adjuvant therapy used in other chronic obstructive pulmonary diseases and in pulmonary rehabilitation. Early diagnosis and timely treatment are essential to limit lung damage.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis, post-tuberculous obstructive pulmonary disease, risk factors, diagnosis, treatment.

**For reference:** Tlais H, Anaev EK. Post-tuberculous obstructive pulmonary disease (review of foreign literature). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(1): 107-118. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).107-118.

**Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), согласно определению Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) [1], является гетерогенным заболеванием, характеризующимся постоянными респираторными симптомами, поражением дыхательных путей и легких, что приводит к персистирующей обструкции дыхательных путей, которая обычно прогрессирует и связана с хронической воспалительной реакцией на воздействие ингалируемых вредных частиц или газов [2]. ХОБЛ является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире из-за ее высокой распространенности, заболеваемости и смертности [3] и представляет собой значительное социально-экономическое бремя [4]. В 2019 г. глобальная распространенность ХОБЛ среди лиц в возрасте 30-79 лет, определенная по данным спирометрии, составила 10,3%, что соответствует 321,9 млн человек [5]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ХОБЛ поражает одну десятую часть населения мира. Если в 1990 г. ХОБЛ была четвертой по значимости причиной смерти, в настоящее время является третьей причиной смерти во всем мире [6].

Туберкулез – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, является вторым по значимости инфекционным убийцей после коронавирусной инфекции COVID-19 во всем мире, особенно среди лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [7, 8]. Туберкулез по-прежнему представляет серьезную глобальную угрозу для здоровья, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Согласно данным ВОЗ в 2021 году во всем мире туберкулезом заболело 10,6 млн человек, а умерло в общей сложности 1,6 млн человек [7]. Развивающиеся страны сталкиваются с двойными эпидемиями инфекционных заболеваний (туберкулез и ВИЧ) и неинфекционных заболеваний (ХОБЛ) [7]. Сочетание этих эпидемий может повысить восприимчивость к инфекциям и приводить к росту заболеваемости. Согласно имеющимся данным, к факторам риска туберкулеза относятся демографические показатели (пол, возраст, место жительства, образование, семейное положение), вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курение), а также туберкулез и прием туберкулостатиков в анамнезе. Туберкулез часто поражает пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, ВИЧ и ХОБЛ [9].

Традиционно считалось, что общепринятым фактором риска ХОБЛ является курение табака. Тем не менее, признание важности факторов риска ХОБЛ, не связанных с курением, возросло за последнее десятилетие благодаря полученным данным о бремени, факторах риска и клинических проявлениях ХОБЛ у никогда не куривших. Около половины всех случаев ХОБЛ во всем мире связаны с факторами риска, не связанными с курением. К ним относятся загрязнение атмосферного воздуха, табачный дым, профессиональные воздействия, плохо контролируемая бронхиальная астма, инфекции нижних дыхательных путей в детском возрасте и низкий социально-экономический статус (СЭС). Нарушение роста легких, вызванное рядом воздействий в раннем возрасте, связано с повышенным риском ХОБЛ. Пролеченный случай туберкулеза легких также является важным фактором риска ХОБЛ. Потенциальные механизмы патогенеза ХОБЛ у ранее не куривших включают воспаление, окислительный стресс, ремоделирование дыхательных путей и ускоренное падение легочной функции. По сравнению с курильщиками, у никогда не куривших пациентов с ХОБЛ имеются относительно легкие хронические респираторные симптомы, умеренная эмфизема или ее отсутствие, небольшое ограничение воздушного потока и меньше сопутствующих заболеваний [10, 11].

В последнее время туберкулез легких в анамнезе стал фактором риска для последующего развития ХОБЛ. Туберкулез легких может вызывать повреждение легких и обструкцию воздушного потока посредством изменения структуры и рубцевания легких [12]. Было высказано предположение, что обструкция дыхательных путей после туберкулезной инфекции связана не только с рубцеванием, но также с бронхоэктазами и стенозом бронхов [13]. Такое повреждение легких, вероятно, увеличивает риск развития ХОБЛ после туберкулеза.

Развитие ХОБЛ после перенесенного туберкулеза упоминалось в литературе ранее [14, 15], хотя детально этот вопрос стал изучаться в последние годы. Allwood B.W. et al. назвали хроническую обструкцию дыхательных путей, связанную с туберкулезом, туберкулезной обструктивной болезнью легких (ТОБЛ) [16]. Однако, до сих пор нет единого мнения, являются ли хроническая обструкция дыхательных путей и ТОБЛ одним и тем же заболеванием.

**Цель исследования.** Рассмотреть эпидемиологические и патофизиологические связи между хро-

нической обструкцией дыхательных путей при ХОБЛ и туберкулезе, а также диагностические и лечебные подходы при ведении пациентов с посттуберкулезной обструктивной болезнью легких (ПОБЛ).

**Материал и методы.** Мы провели поиск в доступных информационных базах данных до июня 2023 г. с использованием поисковых терминов: ХОБЛ, туберкулез, ассоциированная с туберкулезом ХОБЛ, посттуберкулезная обструктивная болезнь легких.

#### **Результаты и их обсуждение.**

**Туберкулез и обструкция дыхательных путей.** У пациентов с туберкулезом легких обструкция дыхательных путей может развиваться как во время активной фазы болезни, так и после лечения. Перенесенный ранее туберкулез может вызвать необратимые структурные изменения легких и связан с потерей легочной функции. Распространенность обструкции дыхательных путей при туберкулезе легких варьирует в зависимости от характера исследования и используемого определения обструкции. Как было упомянуто выше, связь между туберкулезом легких в анамнезе и последующим развитием обструкции дыхательных путей, была описана ранее. Однако эти исследования имели недостатки, основным из которых было отсутствие адекватного контроля и оценки влияния курения на бронхиальную обструкцию [17].

**Эпидемиологические исследования.** Впервые нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с туберкулезом легких было описано в 1955 году. Авторы продемонстрировали увеличение остаточного объема (ОО), отношения ОО к общей емкости легких (ОЕЛ) и снижение максимальной вентиляции легких в группе больных туберкулезом [18]. Позже обструкция дыхательных путей выявлена у 61% из 1533 больных туберкулезом легких [19]. В одномоментном поперечном исследовании 1403 пациентов с туберкулезом легких, обструктивные нарушения ФВД (отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ менее 70%) выявлены у 23% пациентов [20]. Несмотря на высокую распространенность курения среди пациентов, авторы не выявили достоверной связи между статусом курения и тяжестью бронхиальной обструкции. Также не выявлено корреляции между длительностью активного заболевания и обструкцией дыхательных путей. Позже подтверждена связь между туберкулезом и развитием хронической обструкции дыхательных путей.

Популяционное когортное исследование показало, что туберкулез в анамнезе является независимым предиктором обструкции дыхательных путей с отношением шансов (ОШ) 1,37 после коррекции (пол, возраст, курение). Однако для определения обструкции дыхательных путей было использовано отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ до применения бронходилататора [21]. В другом одномоментном популяционном исследовании проанализировано влияние перенесенного ранее туберкулеза на риск развития обструктивной болезни легких [22]. Рентгенологические признаки перенесенного туберкулеза были

у 294 пациентов, после коррекции пола, возраста и стажа курения они были независимо связаны с обструкцией дыхательных путей (ОШ 2,56).

В многоцентровом популяционном исследовании PLATINO [23] также оценивалась взаимосвязь между перенесенным туберкулезом и развитием обструкции дыхательных путей в пяти странах Латинской Америки. Пациентам в возрасте старше 40 лет была проведена спирометрия с бронходилатационной пробой. Обструктивные нарушения выявлены у 30,7% пациентов с туберкулезом в анамнезе по сравнению с 13,9% пациентами, не перенесшими туберкулез, с ОШ 2,33 после поправки на возможные искажающие факторы (возраст, пол, образование, этническая принадлежность, курение, экспозиция пыли и дыма, респираторные заболевания в детском возрасте и сопутствующие болезни). Риск был выше у мужчин, чем у женщин (корректированное ОШ 3,99 и 1,71, соответственно). Связь между туберкулезом и ХОБЛ была еще сильнее у ранее не куривших пациентов. Перенесенный туберкулез также указывает на более тяжелую форму ХОБЛ. Исследование бремени обструктивной болезни легких также показало наличие в анамнезе туберкулеза как фактора риска развития обструкции дыхательных путей в более позднем возрасте с ОШ 2,51 [13].

Взаимосвязь также была подтверждена в двух систематических обзорах. Allwood B.W. et al. выявили прямую связь между перенесенным туберкулезом и хронической обструкцией дыхательных путей, которая не зависела от статуса курения и воздействия факторов окружающей среды [24]. Во втором обзоре обнаружено, что связь между предшествующим анамнезом туберкулеза и наличием ХОБЛ была наиболее сильной у ранее не куривших моложе 40 лет [25]. Следует отметить, что частота обструкции дыхательных путей была выше в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом [26].

**Клиническая характеристика пациентов с ПОБЛ.** В нескольких исследованиях сравнивали клинические особенности пациентов с ПОБЛ и обычной ХОБЛ, связанной с курением. ПОБЛ заболевают преимущественно молодые люди [25]. Поражение легких, связанное с туберкулезом, возникает раньше, тогда как связанная с курением патология легких развивается медленно и проявляется позже [24]. В ретроспективном исследовании проводилась оценка параметров ФВД у 21 пациента с ПОБЛ и сравнение их с показателями больных ХОБЛ, которые не различались по возрасту, полу и значению ОФВ<sub>1</sub> [27]. Кровохарканье чаще встречалось у больных ПОБЛ по сравнению с ХОБЛ, поскольку у пациентов с ПОБЛ бронхоэктазы могут развиваться раньше. Не было существенных различий между группами по показателям одышки, кашля, частоте обострений и госпитализаций. У пациентов с ПОБЛ были более низкие значения ФЖЕЛ и постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с больными ХОБЛ. Положительный бронходилатационный ответ был значимо ниже при ПОБЛ, чем при ХОБЛ, что свидетельствует о необратимом характере обструкции дыхательных путей.

При изучении клинических особенностей пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ), наблюдалась значимо более высокая частота казеозной пневмонии и трахеостомии у пациентов с ПОБЛ по сравнению с больными ХОБЛ [28]. Ретроспективный анализ данных 38 пациентов с деструктивным туберкулезом легких, поступивших в ОИТ и находящихся на искусственной вентиляции легких показал, что большинство больных были мужчинами, 52% были некурящими. Данные легочной функции, доступные у 21 пациента за предшествующие 12 месяцев, показали резко выраженные обструктивные нарушения со средним ОФВ<sub>1</sub> 0,77 л (29,3% от должного), среднее значение ФЖЕЛ 1,52 л (41% от должного) и среднее отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 55,1%, соответственно [29].

Ограничение скорости воздушного потока у пациентов с туберкулезной деструкцией легких является независимым фактором риска обострения. Обнаружена значимо высокая частота обострений в группе пациентов с обструктивными нарушениями по сравнению с группой без ограничения скорости воздушного потока (67,7% против 89,1%;  $p=0,009$ ) [30]. Ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub> было ниже в группе пациентов с хронической обструкцией дыхательных путей (2 мл против 36 мл в группе без ограничения скорости воздушного потока,  $p<0,001$ ). Таким образом, скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> зависит от его исходного значения.

В ретроспективном исследовании проведен сравнительный анализ клинических характеристик 595 пациентов с деструктивным туберкулезом легких с ограничением воздушного потока и без него [31]. Значения ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, а также бронходилатационного ответа в среднем составили  $2,06\pm 0,03$  л (61,26% $\pm 0,79$ ),  $1,16\pm 0,02$  л (49,05% $\pm 0,84$ ),  $58,03\% \pm 0,70$  и  $5,70\% \pm 0,34$ , соответственно. Была обнаружена корреляция между числом пораженных долей и частотой обострений. Таким образом, пациенты с обширным поражением паренхимы подвержены высокому риску обострений. В последующем показатель ОФВ<sub>1</sub> у больных с туберкулезной деструкцией легких и обструктивными нарушениями имел тенденцию к снижению на  $38,24\pm 7,98$  мл в год. Множественный регрессионный анализ выявил корреляцию изменения ОФВ<sub>1</sub> с возрастом и числом обострений. Реакция на бронходилататор была важным отличием между группами. В группе с деструктивным туберкулезом легких без ограничения воздушного потока бронходилатация была значимо ниже, чем в группе с хронической обструкцией. Это свидетельствует о наличии обструкции дыхательных путей, обусловленной деструкцией легочной ткани и стенозом бронхов. Авторы также продемонстрировали значительное улучшение ОФВ<sub>1</sub> при использовании антихолинергических препаратов длительного действия (ДДАХ),  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (ДДБА) в сочетании с ингаляционными КС (ИКС).

В другом исследовании изучалось влияние перенесенного туберкулеза на долгосрочное течение ХОБЛ, включая частоту обострений с госпитализацией и общую летальность. 598 пациентов с ХОБЛ,

госпитализированных в связи с обострением, были разделены на две группы: с туберкулезом в анамнезе и без туберкулеза [32]. В группе из 93 пациентов (15%), имевшей в анамнезе туберкулез, пациенты были моложе в среднем на 4 года ( $p=0,002$ ), ХОБЛ диагностирована на 4 года раньше, характеризовалась быстрым прогрессированием и наступлением смерти на 5 лет раньше по сравнению с группой без туберкулеза ( $58,6\pm 12,3$  против  $63,2\pm 11,2$  года;  $p<0,001$ ). Также в этой группе частота госпитализаций в год была выше по сравнению с группой без туберкулеза в анамнезе ( $2,46\pm 0,26$  против  $1,56\pm 0,88$ ;  $p=0,001$ ). В группе больных, перенесших туберкулез, было более высокое парциальное напряжение углекислоты в артериальной крови ( $PaCO_2$ ) и более низкий показатель ОФВ<sub>1</sub> ( $p<0,05$ ). Медиана выживаемости составила 24 месяца для пациентов, перенесших туберкулез, и 36 месяцев в группе без туберкулеза. Авторы пришли к выводу, что туберкулез в анамнезе играет важную роль в естественном течении ХОБЛ.

*Динамика показателей ФВД.* У пациентов с туберкулезом легких обычно наблюдается максимальное снижение показателей ФВД в течение 6 месяцев после постановки диагноза, и легочная функция стабилизируется через 18 месяцев по окончании лечения [32, 33]. Как было отмечено выше, в наблюдательном исследовании продемонстрировано снижение значения ОФВ<sub>1</sub> в среднем на  $38,24\pm 7,98$  мл за год [31]. В другом исследовании обнаружено снижение значения ОФВ<sub>1</sub> на 57 мл в месяц с самым низким значением ОФВ<sub>1</sub> (326 мл) через 6 месяцев после начала лечения туберкулеза, причем через 7-12 месяцев показатели легочной функции стабилизировались [34]. Авторы также показали, что тяжесть обструкции дыхательных путей при туберкулезе легких зависит от эпизодов его активации. Распространенность хронической обструкции дыхательных путей после одного эпизода туберкулеза составила 18,4%, тогда как распространенность после двух, трех и более эпизодах составила 27,1% и 35,2%, соответственно. Структурные поражения легких нарастают с увеличением числа случаев туберкулеза и сохраняются у большинства пациентов, несмотря на противотуберкулезную химиотерапию. Снижение ОФВ<sub>1</sub> также связано с воздействием таких факторов, как курение и пыль. Увеличение числа эпизодов туберкулеза также ускоряет потерю ОФВ<sub>1</sub>, которая после одного, двух и трех или более эпизодов туберкулеза в среднем составила 153, 326 и 410 мл, соответственно.

В проспективном исследовании оценивали влияние противотуберкулезной химиотерапии на легочную функцию у пациентов с недавно диагностированным туберкулезом легких [35]. Противотуберкулезная химиотерапия привела к улучшению показателей легочной функции у 54% больных. Однако ограничение воздушного потока и рестриктивный паттерн наблюдались у 28% и 24% пациентов, соответственно. Нарушение ФВД зависит от объема поражения легких до и после лечения. Данное исследование показало развитие ПОБЛ после успешного лечения туберкулеза.

Предикторы нарушения ФВД у пациентов с туберкулезом легких включают заболевание с бактериовыделением, обширное поражение легких до противотуберкулезной терапии, медленное рентгенологическое улучшение после начала лечения и увеличение его продолжительности [33]. Несвоевременное начало противотуберкулезного лечения также является независимым фактором риска ПОБЛ. В популяционном когортном исследовании обнаружено, что туберкулез легких в анамнезе является независимым фактором риска развития ПОБЛ (отношение рисков 2,054) [36]. Риск сохранялся в течение как минимум 6 лет после постановки диагноза туберкулеза. Отсроченное начало противотуберкулезного лечения увеличивало степень тяжести воспаления дыхательных путей, что приводит к усугублению разрушения легких с последующей потерей легочной функции. Таким образом, ранняя диагностика и своевременное начало противотуберкулезного лечения необходимы для борьбы с эпидемиями как туберкулеза, так и ПОБЛ или ХОБЛ.

Пациенты с изменениями на рентгенограмме легких, вызванными туберкулезом, должны быть кандидатами для скрининга ХОБЛ. В популяционном исследовании оценивалась связь между рентгенологическими изменениями при туберкулезе и обструкцией дыхательных путей [37]. Обструктивные нарушения оценивали согласно критериям GOLD. Распространенность обструкции дыхательных путей у пациентов с рентгенологическими изменениями составила 26,3%, причем тяжесть обструкции была значимо выше, чем у лиц без рентгенологических изменений. Нескорректированное ОШ обструкции дыхательных путей в соответствии с рентгенологическими изменениями составило 3,78. Больные ХОБЛ с рентгенологическими изменениями имели более тяжелые стадии по GOLD. Это можно объяснить большей потерей функции легких у больных туберкулезом с изменениями на рентгенограмме легких.

В ретроспективном когортном исследовании показана ускоренная потеря функции легких у южноафриканских золотодобытчиков, пролеченных от туберкулеза [38]. Потеря ОФВ<sub>1</sub> составила в среднем 40,3 мл/год, а ФЖЕЛ - 42,7 мл/год, с коррекцией на возраст, рост, наличие силикоза, стаж работы, курение и другие респираторные заболевания. Ухудшение легочной функции было выше среди лиц с более тяжелыми клиническими проявлениями туберкулеза. Одышка встречалась в 2 раза чаще при туберкулезе (ОШ 2,20). Интересно отметить, что обструкция дыхательных путей была более выраженной у пациентов с минимальными рентгенологическими изменениями. Это указывает на то, что механизм обструкции дыхательных путей – хроническое воспаление, а не фиброз.

Туберкулез легких является более сильным фактором риска хронической обструкции дыхательных путей, чем курение. В исследовании по распространенности ХОБЛ (PREPOCOL) оценивали факторы риска ХОБЛ в 5 городах Колумбии, расположенных на разной высоте. Наблюдалась сильная корреляция между туберкулезом в анамнезе и развитием

обструкции дыхательных путей (ОШ 2,94), и она была больше, чем с курением [39]. В другом исследовании у 13% пациентов причиной хронической обструкции дыхательных путей был облитерирующий бронхолит, в 78% случаев посттуберкулезного характера [40].

В общенациональном опросе 13826 взрослых в Южной Африке обнаружено, что туберкулез легких в анамнезе был более сильным предиктором ХОБЛ, чем курение табака [41]. При изучении распространенности и предикторов нарушения ФВД в туберкулезной референс-клинике нарушение легочной вентиляции выявлено у 45,4% пациентов. Продолжительность симптомов и фиброзный паттерн были независимыми факторами риска нарушения легочной функции при многофакторном анализе [42]. У 62,9% пациентов с клинически пролеченным туберкулезом легких развилась изолированная дистальная обструкция дыхательных путей, которая была независимо связана с персистирующими хроническими легочными симптомами [43].

Риск последующего развития ХОБЛ не специфичен только для *Mycobacteria tuberculosis*. В когортном исследовании 3005 пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями (НТМ), показано, что у пациентов с НТМ риск развития ХОБЛ в 3,08 раза выше по сравнению с группой без НТМ [44]. У пациентов с НТМ и обструкцией дыхательных путей наблюдалось улучшение легочной функции после терапии макролидами [45]. Ранняя диагностика и лечение заболеваний, вызванных НТМ, должны быть важной целью для предотвращения развития ХОБЛ в будущем.

**Факторы риска.** К общим факторам риска ХОБЛ и туберкулеза относятся курение, загрязнение воздуха внутри помещений, низкий СЭС, дефицит витамина D и коморбидная патология, прежде всего сахарный диабет [46, 47]. Курение является общепринятым фактором риска ХОБЛ [48]. Систематический обзор и метаанализ статей рассматривают активное и пассивное курение в качестве фактора риска заражения и заболевания активным туберкулезом [49]. Активное курение больше влияет на заболевание и смертность от туберкулеза, чем на инфицирование. Курение может вызвать рецидив туберкулеза после успешного лечения предыдущего эпизода туберкулеза. Было показано, что выкуривание более 10 сигарет в день повышает риск рецидива туберкулеза в 2 раза по сравнению с никогда не курившими или бывшими курильщиками [50]. Активное курение негативно влияет на последующее наблюдение, способствует большей тяжести заболевания и лекарственной устойчивости, более медленному прекращению бактериовыделения и смертности [51]. Из-за двойной эпидемии туберкулеза и курения во многих развивающихся странах воздействие курения на туберкулез будет неуклонно расти. Предполагается участие иммунологических механизмов и окислительного стресса в патогенезе туберкулеза у курящих [9]. Большинство иммунологических нарушений, развившихся из-за курения, обратимы в течение 6 недель после прекращения курения [5].

Низкий СЭС является фактором риска как ХОБЛ, так и туберкулеза. СЭС представляет собой комбинированный показатель нескольких показателей, таких как доход, образование, профессия, место жительства, условия жизни и индекс скученности [52]. При ХОБЛ низкий СЭС также отвечает за плохое качество жизни [53]. Анализ 3 популяционных исследований показал связь низкого уровня образования и более низкого СЭС с ХОБЛ [54]. В ретроспективном исследовании, включавшем 250 больных туберкулезом, обнаружено, что плохой СЭС является фактором риска развития туберкулеза [55]. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что с более высоким риском туберкулеза и худшими респираторными исходами независимо связаны такие факторы, как пол, возраст, индекс массы тела, курение, уровень образования родителей (в качестве показателя СЭС) (Рис. 1) [56].

Существует несколько факторов риска, которым подвергается человек с низким СЭС, такие как недоедание, загрязнение воздуха внутри помещений, употребление алкоголя, тип жилья, плохо проветриваемые помещения, водоснабжение, условия приготовления пищи, что может увеличить риск заболевания туберкулезом [55]. Факторы риска, оказывающие существенное влияние на смертность больных туберкулезом легких и бактериовыделение, кроме курения в анамнезе и низкого СЭС, включают пожилой возраст и наличие коморбидной патологии (сахарный диабет, хроническая болезнь печени, ВИЧ, артериальная гипертензия, анемия) [57].

Дефицит витамина D является потенциальным фактором риска как туберкулеза, так и ХОБЛ [58]. Систематический обзор и метаанализ 7 обсервационных исследований показали, что более высокий риск активного туберкулеза наблюдался при уровне витамина D в сыворотке менее 25 нмоль/л [59, 60]. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) выявлено, что добавление витамина D приводило к рентгенологическому улучшению и

прекращению бактериовыделения по сравнению с плацебо. Витамин D играет важную роль в иммунной защите хозяина от *M. tuberculosis* через врожденный и адаптивный иммунитет [61]. Он также влияет на патогенез и обострения ХОБЛ, развитие саркопении [58]. Любое событие, которое ухудшает рост легких в детстве, признано фактором повышенного риска ХОБЛ. Витамин D необходим для развития легких и его дефицит может вызвать хронические заболевания легких [62].

Взаимосвязь сахарного диабета с туберкулезом носит двунаправленный характер. В систематическом обзоре и метаанализе 13 обсервационных исследований оценивали взаимосвязь между этими заболеваниями [63]. Крупное многоцентровое исследование показало, что у больных туберкулезом и сахарным диабетом уровень витамина D в сыворотке был значимо ниже, чем у пациентов без сахарного диабета. Сахарный диабет является независимым фактором риска дефицита витамина D. Более 80% больных туберкулезом и сахарным диабетом в Китае имеют дефицит витамина D, факторами риска являются проживание в бедных районах, длительный анамнез и неконтролируемый сахарный диабет [64]. Риск развития активного туберкулеза при сахарном диабете в 2,26 раза выше. Причем более высокий риск наблюдается у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом и у лиц без избыточного веса [65]. Существует также повышенный риск прогрессирования туберкулеза при сахарном диабете [66]. Больные туберкулезом и сахарным диабетом характеризуются более высоким риском множественной лекарственной устойчивости и неэффективности лечения [67, 68]. Сахарный диабет и ХОБЛ также взаимодействуют двунаправленно. Коморбидный сахарный диабет негативно влияет на качество жизни, течение и исходы ХОБЛ. Системное воспаление и использование КС также может увеличить риск развития сахарного диабета 2 типа [69, 70].

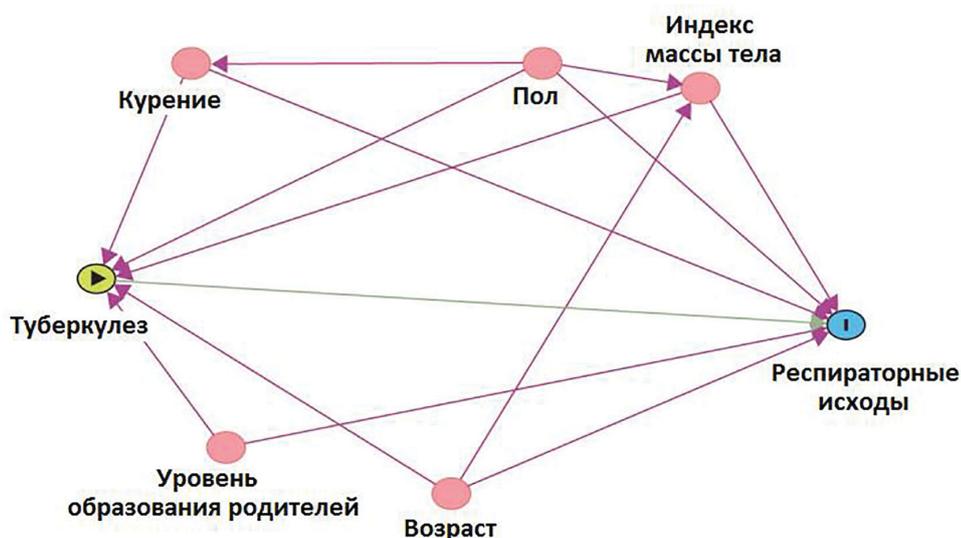


Рис. 1. Схема связи риска туберкулеза с респираторными исходами.  
Fig. 1. Scheme of association of TB risk with respiratory outcomes.

**Механизмы обструкции дыхательных путей при туберкулезе.** Механизм обструкции дыхательных путей у посттуберкулезных больных полностью не выяснен. Были предложены следующие механизмы развития обструкции, ассоциированной с туберкулезом. К ним относятся бронхоэктазы, сужение бронхов и облитерирующий бронхиолит, а также ускоренные эмфизематозные изменения [24]. На рис. 2 показаны механизмы развития обструкции дыхательных путей при туберкулезе.

**Вовлечение малых дыхательных путей.** Туберкулезный процесс может поражать малые дыхательные пути, что приводит к их обструкции. На компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у 95% пациентов с туберкулезом легких видны центрилобулярные узелки, симптом «дерево в почках» и плохочерченные узлы [71]. Большин-

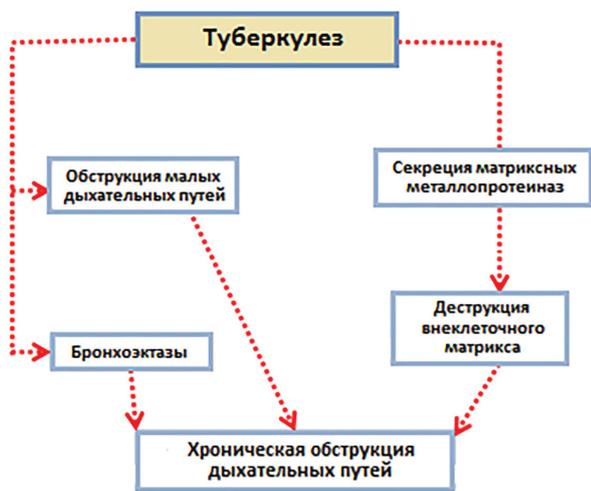


Рис. 2. Механизмы обструкции дыхательных путей при туберкулезе.

Fig. 2. Airway obstruction mechanisms in tuberculosis.

ство этих изменений исчезает в течение 5 месяцев от начала химиотерапии. В эндемичных странах туберкулез является частой причиной облитерирующего бронхиолита. Характерной рентгенологической особенностью бронхиолита являются «воздушные ловушки» на экспираторной КТВР, которые могут сохраняться после лечения туберкулеза, хотя эндобронхиальные и паренхиматозные изменения исчезают [71]. Поражение мелких дыхательных путей также наблюдается у пациентов с НТМ [72]. Allwood B.W. et al. оценивали пациентов с клиническим излечением туберкулеза легких и обструкцией дыхательных путей с помощью КТВР легких и спирометрии, плетизмографии и диффузионной способности. У пациентов с хронической обструкцией дыхательных путей с подтвержденным предшествующим туберкулезом отмечались более выраженные «воздушные ловушки», показатели фиброза и эмфиземы, чем у лиц без предшествующего туберкулеза. Диффузионная способность легких также была значительно ниже у пациентов с подтвержденным перенесенным туберкулезом [16].

**Бронхоэктазы.** Посттуберкулезные бронхоэктазы (Рис. 3) широко распространены в развивающихся странах, особенно у пациентов с рецидивирующим туберкулезом в анамнезе [73, 74]. Было показано, что пациенты с посттуберкулезными бронхоэктазами были старше, имели высокие показатели летальности, частые (2 и более в год) обострения, в том числе потребовавшие госпитализации, и, следовательно, более высокие баллы тяжести, оцененные по шкале BSI (индекс тяжести бронхоэктазов) и модифицированной версии шкалы FACED, по сравнению с бронхоэктазами другой этиологии и идиопатическими [75].

В проспективном исследовании, проведенном в Греции, туберкулез в анамнезе был у 22,3% из 277 пациентов с бронхоэктазами, что делает его одной из наиболее распространенных причин бронхоэктазов [76]. У 132 пациентов с посттуберкулезными

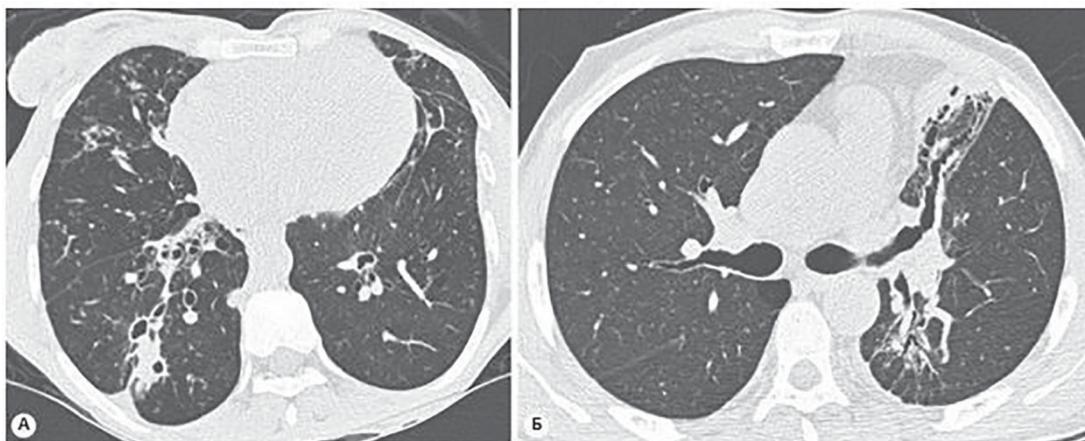


Рис. 3. КТВР пациентов с посттуберкулезным заболеванием легких. Бронхоэктазы, преимущественно в нижней доле правого легкого с остаточными узелковыми уплотнениями (А). Бронхоэктазы, преимущественно в верхней доле левого легкого, язычковых сегментах (Б).

Fig. 3. HRCT of patients with post-tuberculous lung disease. Bronchiectasis, predominantly in the lower lobe of the right lung with residual nodules (A). Bronchiectasis, mainly in the upper lobe of the left lung and in lingulars (B).

бронхоэктазами по сравнению с нетуберкулезными были значимо выраженные клинические проявления (рецидивирующий кашель, частые обострения), рентгенологические изменения (кистозные бронхоэктазы нижней доли левого легкого) и obstructивные нарушения легочной функции [77]. Бронхоэктазы развиваются из-за эндобронхиальной обструкции или перибронхиального фиброза, и являются важной причиной хронической обструкции дыхательных путей [78]. У больных туберкулезом могут развиваться тракционные бронхоэктазы, а также стеноз бронхов и признаки обструкции дыхательных путей. Ряд авторов сообщили об ателектазе (84%) и эмфиземе с бронхоэктазами (89%) как о наиболее частых КТВР-признаках у пациентов с туберкулезным деструктивным поражением легких [79].

**Ускоренная деструкция паренхимы.** Воспаление паренхимы легких при туберкулезе может приводить к разрушению легочного внеклеточного матрикса, что сходно с таковым при ХОБЛ [80]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) участвуют в патогенезе как туберкулеза, так и ХОБЛ путем разрушения белков внеклеточного матрикса и базальной мембраны [81]. Различные ММП играют разную роль при микобактериальной инфекции. ММП-9 способствует образованию стабильной гранулемы, тем самым сдерживая инфекцию. Однако реактивация латентного туберкулеза приводит к секреции ММП-1, которая вызывает деструкцию альвеол и образование полостей [82]. Протеолитическая деструкция может привести к потере эластина и развитию эмфиземы легких. В БАЛ пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми обнаружен высокий уровень ММП, особенно ММП-9. Также выявлена повышенная экспрессия ММП-1 в паренхиме легких пациентов с ХОБЛ. Именно пневмоциты II типа вырабатывают ММП-1 и участвуют в деструкции легких [80]. Таким образом, ММП являются общими медиаторами, связывающими оба заболевания.

При изучении влияния различных антимикобактериальных препаратов на концентрацию ММП у больных туберкулезом обнаружено, что содержание ММП-1, -2, -3, -7, -8 и -9 было повышено в жидкости БАЛ, и показана корреляция с повреждением тканей, ассоциированным с туберкулезом [83]. Различные антимикобактериальные препараты (например, рифампин, моксифлоксацин и азитромицин) проявляли иммуномодулирующий эффект за счет снижения экспрессии генов эпителиальных клеток и секреции ММП. Для выяснения влияния противотуберкулезной терапии на предотвращение развития ПОБЛ в будущем с помощью ингибирования экспрессии ММП в эпителиальных клетках дыхательных путей необходимо проведение дальнейших исследований.

**Влияние ХОБЛ на туберкулез.** Пациенты с ХОБЛ также подвержены повышенному риску развития туберкулеза. В исследование по оценке влияния ХОБЛ на заболеваемость и смертность от туберкулеза было включено около 116 тыс. пациентов с ХОБЛ старше 40 лет [84]. Риск развития туберкулеза при ХОБЛ был в 3 раза выше, чем в контрольной группе, а заболеваемость туберкулезом обратно

коррелировала со значением  $ОФВ_1$ . Кроме того, риск смерти от всех причин был в 2 раза выше в течение первого года после выявления активного туберкулеза у больных ХОБЛ по сравнению с общей популяцией больных туберкулезом.

В другом исследовании изучали факторы риска туберкулеза легких при ХОБЛ. Среди 23594 случаев ХОБЛ и 47188 контрольных субъектов, не страдающих ХОБЛ, регрессионный анализ Кокса выявил ХОБЛ как независимый фактор риска туберкулеза с отношением риска 2,47 [85]. Пациенты с ХОБЛ, у которых развился туберкулез, получали пероральные кортикостероиды (КС) и  $\beta_2$ -агонисты в более высокой дозе. Использование ингаляционных КС также было связано с высоким риском заболевания туберкулезом, причем он был выше при использовании высоких доз, эквивалентных флутиказону 1000 мкг/сутки или более [86]. Поэтому в эндемичных странах следует исключить туберкулезную инфекцию перед назначением КС, которые повышают риск заболевания вследствие иммунной супрессии [87]. При изучении иммунологического ответа на *M. tuberculosis* у мышей, подвергшихся воздействию сигаретного дыма, макрофаги легких и селезенки, а также дендритные клетки высвобождали более низкие уровни интерлейкина (ИЛ)-12 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [88]. Следовательно, воздействие сигаретного дыма изменяет защитный иммунный ответ на *M. tuberculosis*.

Иммунные нарушения у пациентов с сочетанием туберкулеза легких и ХОБЛ более выражены, чем при каждом отдельном заболевании. При сравнении содержания различных цитокинов в сыворотке крови у 152 пациентов с сочетанным туберкулезом легких и ХОБЛ, 150 пациентов с туберкулезом легких, 157 пациентов с ХОБЛ и 50 здоровых добровольцев, процент CD4+ Т-клеток у пациентов с сочетанием туберкулеза и ХОБЛ был значительно ниже, чем у больных туберкулезом без ХОБЛ [89]. У больных туберкулезом процент CD8+ Т-клеток был значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Уровни цитокинов, таких как растворимый рецептор ИЛ-2 (sIL-2R), ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , были значительно выше у больных ХОБЛ с туберкулезом, чем в группе без туберкулеза. Высокие уровни этих цитокинов приводят к прогрессированию туберкулеза у пациентов с ХОБЛ. При ХОБЛ развивается дисфункция альвеолярных макрофагов независимо от приема КС, что представляет дополнительный риск развития туберкулеза [90]. Альвеолярные макрофаги являются одними из первых клеток, которые сталкиваются с туберкулезной инфекцией [91]. Микобактерии в легких могут приводить к неконтролируемой активации макрофагов, что приводит к ремоделированию и развитию хронической обструкции дыхательных путей.

**Лечение ПОБЛ.** В настоящее время из-за отсутствия контролируемых РКИ не существует научно обоснованных рекомендаций по ведению пациентов с ПОБЛ. Ранняя диагностика и эффективное лечение имеют решающее значение для ограничения повреждения легких [35]. Для пациентов с ПОБЛ могут быть полезны методы лечения, которые ши-

роко используются при ХОБЛ и бронхоэктазах. Было показано, что амбулаторная легочная реабилитация приводит к улучшению клинических симптомов и показателей качества жизни пациентов с ПОБЛ [92]. В рандомизированном исследовании пациенты с туберкулезом, соблюдавшие рекомендации по прекращению курения и получавшие никотинзаместительную терапию, рано прекращали бактериовыделение и имели лучшие результаты лечения через 6 месяцев [93]. Прекращение курения и легочная реабилитация должны быть неотъемлемой частью лечения туберкулеза и ПОБЛ.

При лечении пациентов с ПОБЛ могут быть полезны ингаляционные бронходилататоры, используемые для уменьшения одышки и ухудшения легочной функции при ХОБЛ. Было обнаружено, что у пациентов с хронической обструкцией дыхательных путей из-за туберкулезного поражения легкого, проявляющегося одышкой и свистящими хрипами, наблюдалась лучшая реакция на бронхолитики [27]. Результаты РКИ у пациентов с ПОБЛ показали, что 8-недельное использование индакатерола в дозе 150 мкг приводило к значимому улучшению показателя ОФВ<sub>1</sub> и уменьшению одышки по сравнению с плацебо [94]. Использование ингаляционного тиотропия бромидом в дозе 18 мкг в течение 2 месяцев у 29 пациентов с ПОБЛ продемонстрировало значимое улучшение значений ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем [95]. Недавно опубликованное проспективное наблюдательное исследование показало, что 31,9% больным назначен ингаляционный ДДАХ, а 52,1% пациентов получали фиксированную комбинацию ДДБА с ИКС. К концу 6-месячного наблюдения отмечено значимое улучшение показателей качества жизни и легочной функции (изменение среднего ОФВ<sub>1</sub> от 64,7±23,6% до 73,3±21,6%;  $p < 0,001$ ) [74]. Несмотря на это в настоящее время нет достаточных доказательств для рекомендации бронходилататоров при ПОБЛ.

Использование ИКС у пациентов с ПОБЛ может быть связано с повышенным риском микобактериальной инфекции [74]. У 118 пациентов с туберкулезом легких, получавших системные КС в дополнение к противотуберкулезному лечению, через 1 год наблюдения не было существенного улучшения бронхиальной проходимости по сравнению с группой, получавшей противотуберкулезное лечение [96]. Таким образом, в настоящее время недостаточно данных для использования КС при ПОБЛ. Они также не могут быть рекомендованы из-за иммунодепрессивного действия и неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов.

Обострения ПОБЛ являются приоритетным направлением исследований. Как отмечалось выше, пациенты, ранее лечившиеся от туберкулеза, подвержены повышенному риску рецидива, и его следует активно исключать при обострениях. Тем не менее, пациенты с обострением ПОБЛ часто и ошибочно получают эмпирическое лечение «рецидивирующего туберкулеза» без микробиологических данных. Следует учитывать, что тесты амплификации нуклеиновых кислот Xpert в 14% случаев дают ложноположительные результаты и могут оставать-

ся положительными в течение многих лет после клинического излечения туберкулеза [97]. Таким образом, решение о начале повторного лечения туберкулеза должно приниматься после тщательной оценки анамнеза, данных физического обследования, результатов микроскопии и посева мокроты.

**Выводы.** ПОБЛ является лишь одним из осложнений после туберкулеза, которая существенно влияет на экономическое, социальное и психологическое благополучие отдельных лиц и общества. Распространенность ПОБЛ растет во всем мире, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где проживает 80% населения всего мира. Развитие хронической обструкции дыхательных путей может быть связано с общими факторами риска или поражением легких, связанным с туберкулезом. Для выявления модифицируемых факторов риска и предикторов ПОБЛ после перенесенного туберкулеза необходимы эпидемиологические исследования. Лучшее понимание предикторов и иммунных механизмов, лежащих в основе ПОБЛ, может помочь в терапии и улучшить показатели качества жизни. Предотвратить ПОБЛ поможет ранняя диагностика туберкулеза, учитывая тот факт, что миллионы людей во всем мире подвержены риску заболевания.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. [Электронный ресурс], 26.01.2023. URL: <http://www.goldcopd.org/>
2. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких» 2021 г. Российское респираторное общество (РРО). [Электронный ресурс]. [Klinicheskiye rekomendatsii "Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh" 2021 g. (RRO) [Clinical guidelines "Chronic obstructive pulmonary disease" 2021]. Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo [Russian Respiratory Society]. (In Russ.). URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2)
3. Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med.* 2021; 72: 119–134. DOI: 10.1146/annurev-med-080919-112707
4. MacLeod M, Papi A, Contoli M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology.* 2021; 26 (6): 532–551. DOI: 10.1111/resp.14041
5. Adeloje D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022; 10 (5): 447–458. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7
6. Ho T, Cusack RP, Chaudhary N, et al. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective. *Breathe (Sheff).* 2019; 15 (1): 24–35. DOI: 10.1183/20734735.0346-2018

7. World Health Organization [homepage on the Internet] Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: WHO; c2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
8. Iacobino A, Fattorini L, Giannoni F. Drug-resistant tuberculosis 2020: where we stand. *Appl Sci*. 2020; 10 (6): 2153. DOI: 10.3390/app10062153
9. Van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J*. 2010; 35 (1): 27–33. DOI: 10.1183/09031936.00072909
10. Salvi SS, Brashier BB, Londhe J, et al. Phenotypic comparison between smoking and non-smoking chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2020; 21 (1): 50. DOI: 10.1186/s12931-020-1310-9
11. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med*. 2022; 10 (5): 497–511. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00506-3
12. Hsu D, Irfan M, Jabeen K, et al. Post tuberculosis treatment infectious complications. *Int J Infect Dis*. 2020; 92: S41–S55. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.032
13. Amaral AFS, Coton S, Kato B, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1104–1112. DOI: 10.1183/13993003.02325-2014
14. Birath G, Caro J, Malmberg R, et al. Airways obstruction in pulmonary tuberculosis. *Scand J Respir Dis*. 1966; 47 (1): 27–36.
15. Lancaster JF, Tomaszewski JF. Tuberculosis—a cause of emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1963; 87: 435–437. DOI: 10.1164/arrd.1963.87.3P1.435
16. Allwood BW, Rigby J, Griffith-Richards S, et al. Histologically confirmed tuberculosis-associated obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019; 23 (5): 552–554. DOI: 10.5588/ijtld.18.0722
17. Fan H, Wu F, Liu J, et al. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2021; 9 (5): 390. DOI: 10.21037/atm-20-4576
18. Anno H, Tomaszewski JF. Studies on the impairment of respiratory function in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc*. 1955; 71 (3, Part 1): 333–348. DOI: 10.1164/artpd.1955.71.3-1.333
19. Gaensler EA, Lindgren I. Chronic bronchitis as an etiologic factor in obstructive emphysema: preliminary report. *Amer Rev Resp Dis*. 1959; 80 (1, Part 2): 185–193. DOI: 10.1164/arrd.1959.80.1P2.185
20. Sinder GL, Doctor L, Demas TA. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis*. 1971; 103 (5): 625–640. DOI: 10.1164/arrd.1971.103.5.625
21. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank cohort study. *Chest*. 2010; 137 (3): 593–600. DOI: 10.1378/chest.09-1435
22. Lee SW, Kim YS, Kim DS, et al. The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2011; 26 (2): 268–273. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.2.268
23. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007; 30 (6): 1180–1185. DOI: 10.1183/09031936.00083507
24. Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. *Respiration*. 2013; 86 (1): 76–85. DOI: 10.1159/000350917
25. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, et al. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2015; 32: 138–146. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.12.016
26. Idolor LF, De Guia T, Fransisco NA, et al. Burden of obstructive lung disease in a rural setting in the Philippines. *Respirology*. 2011; 16: 1111–1118. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02027.x
27. Lee JH, Chang JH. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung. *Respir Med*. 2003; 97 (11): 1237–1242. DOI: 10.1016/s0954-6111(03)00255-5
28. Seo YK, Lee CH, Lee HK, et al. Differences between patients with TB-destroyed lung and patients with COPD admitted to the ICU. *Tuberc Respir Dis*. 2011; 70: 323–329.
29. Park JH, Na JO, Kim EK, et al. The prognosis of respiratory failure in patients with tuberculous destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001; 5 (10): 963–967.
30. Kim SJ, Lee J, Park YS, et al. Effect of airflow limitation on acute exacerbations in patients with destroyed lungs by tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2015; 30 (6): 737–742. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.6.737
31. Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, et al. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17 (1): 67–75. DOI: 10.5588/ijtld.12.0351
32. Yakar HI, Gunen H, Pehlivan E, Aydogan S. The role of tuberculosis in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 323–329. DOI: 10.2147/COPD.S116086
33. Chung KP, Chen JY, Lee CH, et al. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics*. 2011; 66 (4): 549–556. DOI: 10.1590/s1807-59322011000400005
34. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 2000; 55: 32–38. DOI: 10.1136/thorax.55.1.32
35. Lee CH, Lee MC, Lin HH, et al. Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37978. DOI: 10.1371/journal.pone.0037978
36. Plit ML, Anderson R, Van Rensburg CE, et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and proinflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1998; 12 (2): 351–356. DOI: 10.1183/09031936.98.12020351
37. Hwang YI, Kim JH, Lee CY, et al. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2014; 6 (5): 471–476. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.02
38. Ross J, Ehrlich RI, Hnizdo E, et al. Excess lung function decline in gold miners following pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2010; 65 (11): 1010–1015. DOI: 10.1136/thx.2009.129999
39. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008; 133 (2): 343–349. DOI: 10.1378/chest.07-1361
40. Gothi D, Shah DV, Joshi JM. Clinical profile of diseases causing chronic airflow limitation in a tertiary care centre in India. *J Assoc Physicians India*. 2007; 55: 551–555.
41. Ehrlich RI, White N, Norman R, et al. Predictors of chronic bronchitis in South Africa adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8 (3): 369–376.
42. Mbatchou Ngahane BH, Nouyep J, Nganda Motto M, et al. Post-tuberculous lung function impairment in a tuberculosis reference clinic in Cameroon. *Respir Med*. 2016; 114: 67–71. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.03.007
43. Pefura-Yone EW, Kengne AP, Tagne-Kamdem PE, et al. Clinical significance of low forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity following treated pulmonary

- tuberculosis: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014; 4(7): e005361. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005361
44. Yeh JJ, Wang YC, Sung FC, et al. Nontuberculous mycobacterium disease is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide cohort study. *Lung*. 2014; 192(3): 403–411. DOI: 10.1007/s00408-014-9574-9
  45. Khan Z, Miller A, Bachan M, Donath J. Mycobacterium avium complex (MAC) lung disease in two inner city community hospitals: recognition, prevalence, co-infection with mycobacterium tuberculosis (MTB) and pulmonary function (PF) Improvements after treatment. *Open Respir Med J*. 2010; 4: 76–81. DOI: 10.2174/1874306401004010076
  46. Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 2597–2607. DOI: 10.2147/COPD.S101382
  47. Ferrara G, Murray M, Winthrop K, et al. Risk factors associated with pulmonary tuberculosis: smoking, diabetes and anti-TNF $\alpha$  drugs. *Curr Opin Pulm Med*. 2012; 18 (3): 233–240. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328351f9d6
  48. Chang JT, Meza R, Levy DT, et al. Prediction of COPD risk accounting for time-varying smoking exposures. *PLoS One*. 2021; 16 (3): e0248535. DOI: 10.1371/journal.pone.0248535
  49. Obore N, Kawuki J, Guan J, et al. Association between indoor air pollution, tobacco smoke and tuberculosis: an updated systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2020; 187: 24–35. DOI: 10.1016/j.puhe.2020.07.031
  50. Yen YF, Yen MY, Lin YS, et al. Smoking increases risk of recurrence after successful anti-tuberculosis treatment: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18 (4): 492–498. DOI: 10.5588/ijtld.13.0694
  51. Jeyashree K, Kathirvel S, Shewade HD, et al. Smoking Cessation Interventions for Pulmonary Tuberculosis Treatment Outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 1; CD011125. DOI: 10.1002/14651858.CD011125.pub2
  52. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, et al. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2018; 77 (6): 469–478. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.10.004
  53. Kim CY, Kim BK, Kim YJ, et al. Longitudinal Evaluation of the Relationship between low socioeconomic status and Incidence of chronic obstructive pulmonary disease: Korean genome and epidemiology study (KoGES). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 15: 3447–3454. DOI: 10.2147/COPD.S276639
  54. Grigsby M, Siddharthan T, Chowdhury MA, et al. Socioeconomic status and COPD among low- and middle-income countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 2497–2507. DOI: 10.2147/COPD.S111145
  55. Narasimhan P, Wood J, Macintyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm Med*. 2013; 2013: 828939. DOI: 10.1155/2013/828939
  56. Gyawali S, López-Cervantes JP, Jögi NO, et al. Previous tuberculosis infection associated with increased frequency of asthma and respiratory symptoms in a Nordic-Baltic multicentre population study. *ERJ Open Res*. 2023; 9 (3): 00011–2023. DOI: 10.1183/23120541.00011–2023
  57. Hameed S, Zuberi FF, Hussain S, Ali SK. Risk factors for mortality among inpatients with smear positive pulmonary tuberculosis. *Pak J Med Sci*. 2019; 35 (5): 1361–1365. DOI: 10.12669/pjms.35.5.919
  58. Ahmad S, Arora S, Khan S, et al. Vitamin D and its therapeutic relevance in pulmonary diseases. *J Nutr Biochem*. 2021; 90: 108571. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108571
  59. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008; 37 (1): 113–119. DOI: 10.1093/ije/dym247
  60. Zeng J, Wu G, Yang W, et al. Serum vitamin D level <25nmol/L pose high tuberculosis risk: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0126014. DOI: 10.1371/journal.pone.0126014
  61. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones*. 2006; 38(1): 3–5.
  62. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, et al. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183 (10): 1336–1343. DOI: 10.1164/rccm.201010-1596OC
  63. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008; 5 (7): e152. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050152
  64. Zhao X, Yuan Y, Lin Y, et al. Vitamin D status of tuberculosis patients with diabetes mellitus in different economic areas and associated factors in China. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0206372. DOI: 10.1371/journal.pone.0206372
  65. Lu P, Zhang Y, Liu Q, et al. Association of BMI, diabetes, and risk of tuberculosis: a population-based prospective cohort. *Int J Infect Dis*. 2021; 109: 168–173. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.06.053
  66. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0187967. DOI: 10.1371/journal.pone.0187967
  67. Goletti D, Pisapia R, Fusco FM, et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and management of TB in patients with HIV and diabetes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023; 27 (4): 284–290. DOI: 10.5588/ijtld.22.0685
  68. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*. 2011; 9: 81. DOI: 10.1186/1741-7015-9-81
  69. Katsiki N, Steiropoulos P, Papanas N, Mikhailidis DP. Diabetes Mellitus and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Overview. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021; 129 (10): 699–704. DOI: 10.1055/a-1038-3883
  70. Gläser S, Krüger S, Merkel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration*. 2015; 89 (3): 253–264. DOI: 10.1159/000369863
  71. Lee JJ, Chong PY, Lin CB, et al. High resolution chest CT in patients with pulmonary tuberculosis: characteristic findings before and after antituberculous therapy. *Eur J Radiol*. 2008; 67 (1): 100–104. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.07.009
  72. Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology*. 2004; 231 (3): 880–886. DOI: 10.1148/radiol.2313030833
  73. Martinez-Garcia MA, Guan WJ, de-la-Rosa D, et al. Post-TB bronchiectasis: from pathogenesis to rehabilitation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023; 27 (3): 175–181. DOI: 10.5588/ijtld.22.0566
  74. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, et al. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration*. 2021; 100 (8): 751–763. DOI: 10.1159/000512531
  75. Al-Harbi A, Al-Ghamdi M, Khan M, et al. Performance of Multidimensional Severity Scoring Systems in Patients with Post-Tuberculosis Bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct*

- Pulmon Dis. 2020; 15: 2157–2165. DOI: 10.2147/COPD.S261797
76. Dimakou K, Triantafyllidou C, Toumbis M, et al. Non CF–bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. *Respir Med.* 2016; 116: 1–7. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.001
  77. Bajpai J, Kant S, Verma A, Bajaj DK. Clinical, Radiological, and Lung Function Characteristics of Post–tuberculosis Bronchiectasis: An Experience From a Tertiary Care Center in India. *Cureus.* 2023; 15 (2): e34747. DOI: 10.7759/cureus.34747
  78. Lopez–Campos JL, Calero C. Infectious causes of chronic obstructive pulmonary disease: ‘TB or not TB, that is the question’. *Respiration.* 2013; 86 (1): 15–16. DOI: 10.1159/000351792
  79. Chae JN, Jung CY, Shim SW, et al. CT radiologic findings in patients with tuberculous destroyed lung and correlation with lung function. *Tuberc Respir Dis.* 2011; 71: 202–209.
  80. Christopoulou ME, Papakonstantinou E, Stolz D. Matrix Metalloproteinases in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (4): 3786. DOI: 10.3390/ijms24043786
  81. Salgame P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. *J Clin Invest.* 2011; 121 (5): 1686–1688. DOI: 10.1172/JCI57423
  82. Sabir N, Hussain T, Mangi MH, et al. Matrix metalloproteinases: Expression, regulation and role in the immunopathology of tuberculosis. *Cell Prolif.* 2019; 52 (4): e12649. DOI: 10.1111/cpr.12649
  83. Singh S, Allwood BW, Chiyaka TL, et al. Immunologic and imaging signatures in post tuberculosis lung disease. *Tuberculosis (Edinb).* 2022; 136: 102244. DOI: 10.1016/j.tube.2022.102244
  84. Inghammar M, Ekblom A, Engstrom G, et al. COPD and the risk of tuberculosis – a population–based cohort study. *PLoS One.* 2010; 5 (4): e10138. DOI: 10.1371/journal.pone.0010138
  85. Lee CH, Lee MC, Shu CC, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 194. DOI: 10.1186/1471–2334–13–194
  86. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (5): 675–678. DOI: 10.1164/rccm.201007–1099OC
  87. Mustafa SS. Steroid–induced secondary immune deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023; 130 (6): 713–717. DOI: 10.1016/j.anaai.2023.01.010
  88. Shang S, Ordway D, Henao–Tamayo M, et al. Cigarette smoke increases susceptibility to tuberculosis: evidence from in vivo and in vitro models. *J Infect Dis.* 2011; 203(9): 1240–1248. DOI: 10.1093/infdis/jir009
  89. Zavala MJ, Becker GL, Blount RJ. Interrelationships between tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2023; 29(2): 104–111. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000938
  90. Walton EL. Microbes are off the menu: Defective macrophage phagocytosis in COPD. *Biomed J.* 2017; 40(6): 301–304. DOI: 10.1016/j.bj.2017.12.002
  91. Ahmad F, Rani A, Alam A, et al. Macrophage: A cell with many faces and functions in tuberculosis. *Front Immunol.* 2022; 13: 747799. DOI: 10.3389/fimmu.2022.747799
  92. Visca D, Zampogna E, Sotgiu G, et al. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis pulmonary sequelae. *Eur Respir J.* 2019; 53(3): 1802184. DOI: 10.1183/13993003.02184–2018
  93. Awaisu A, Mohamed MH, Noordin NM, et al. The SCIDOTS Project: evidence of benefits of an integrated tobacco cessation intervention in tuberculosis care on treatment outcomes. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2011; 6: 26. DOI: 10.1186/1747–597X–6–26
  94. Kim CJ, Yoon HK, Park MJ, et al. Inhaled indacaterol for the treatment of COPD patients with destroyed lung by tuberculosis and moderate–to–severe airflow limitation: results from the randomized INFINITY study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 1589–1596. doi.org/10.2147/COPD.S128750
  95. Yum HK, Park IN. Effect of inhaled tiotropium on spirometric parameters in patients with tuberculous destroyed lung. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014; 77(4): 167–171. doi.org/10.4046/trd.2014.77.4.167
  96. Awasthi V, Singh S, Kumar N, et al. Evaluation of medical adherence, adverse drug reactions, and quality of life in post tubercular obstructive airway disease. *Perspect Clin Res.* 2023; 14(1): 20–25. DOI: 10.4103/picr.PICR\_55\_21
  97. Theron G, Venter R, Calligaro G, et al. Xpert MTB/RIF Results in Patients With Previous Tuberculosis: Can We Distinguish True From False Positive Results? *Clin Infect Dis.* 2016; 62(8): 995–1001. DOI: 10.1093/cid/civ1223

## БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗА: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**ХИСАМИЕВА ДИЛЯРА РУСТЕМОВНА**, ORCID ID: 0009-0003-5082-6468, аспирант кафедры медицинской инженерии ФГБОУ ВО «КНИТУ», 420015, Россия, Казань, ул. К.Маркса, 68. E-mail: osenzima1811@gmail.com

**ШАРАФИЕВ ИЛЬСУР АЗАТОВИЧ**, ORCID ID: 0009-0008-5134-0597, аспирант кафедры химии и технологии

переработки эластомеров ФГБОУ ВО «КНИТУ», 420015, Россия, Казань, ул. К.Маркса, 68. E-mail: ilsur.sharafiev@mail.ru  
**АГАТИЕВА ЭЛИМА АРБИЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-2503-7622, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «КГМУ», челюстно-лицевой хирург ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: elly87@mail.ru

**НИКИФОРОВ АНТОН АНДРЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-5783-0521, канд. тех. наук, доцент кафедры химии и технологии переработки эластомеров ФГБОУ ВО «КНИТУ», 420015, Россия, Казань, ул. К.Маркса, 68. E-mail: antonnikifor@gmail.com

**ГАЛИМЗЯНОВА РЕЗЕДА ЮСПОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-7059-1481, канд. тех. наук, доцент кафедры медицинской инженерии ФГБОУ ВО «КНИТУ», 420015, Россия, Казань, ул. К.Маркса, 68. E-mail: galimzyanovar@gmail.com

**КСЕМБАЕВ САИД САЛЬМЕНОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-5712-9601, докт. мед. наук, профессор челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ, 420015, Россия, Казань, ул. К.Маркса, 68. E-mail: ksesa@mail.ru

**ХАКИМУЛЛИН ЮРИЙ НУРИЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-6919-7601, докт. тех. наук, профессор кафедры химии и технологии переработки эластомеров ФГБОУ ВО «КНИТУ», 420015, Россия, Казань, ул. К.Маркса, 68. E-mail: hakim123@rambler.ru

**ВОЛЬФСОН СВЕТОСЛАВ ИСААКОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-1465-4633, докт. тех. наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии переработки эластомеров, 420015, Россия, Казань, ул. К.Маркса, 68. E-mail: svolfson@kstu.ru

**Реферат. Введение.** В настоящее время отмечается тенденция роста переломов костей лицевого скелета. Переломы нижней челюсти стоят на первом месте в структуре челюстно-лицевой травматологии. В многочисленных зарубежных исследованиях рассматривается возможность применения в лечении переломов костей лица биорезорбируемых пластин и шурупов. Данный метод имеет ряд неоспоримых преимуществ. При использовании биорезорбируемых пластин отпадает необходимость в повторной операции для планового снятия металлической конструкции, что существенно сокращает затраты и положительно влияет на оптимизацию лечения в отечественной медицине. **Целью работы** являлся анализ современной научной литературы, посвященной разработкам и исследованиям композиционных материалов для остеосинтеза. **Материал и методы.** Проанализировано более 50 источников современной литературы за последние 20 лет из наукометрических баз данных Scopus, Web of Science, РИНЦ, Google scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам – биорезорбируемые полимеры, имплантаты, полимолочная кислота, композиционные материалы, остеосинтез, термопластичный крахмал. **Результаты и обсуждение.** Отмечено, что в последние годы ведется активное изучение композиционных полимерных материалов с добавлением термопластичного крахмала для применения в костной инженерии. Такой интерес вызван гидрофильной природой крахмала, поскольку прикрепление и пролиферация клеток более эффективно осуществляется на гидрофильных поверхностях. **Заключение.** Несмотря на разнообразие разработок, ведущихся в настоящее время, как в России, так и за рубежом, поиск материала, удовлетворяющего всем физико-механическим, физико-химическим, а также физиологическим требованиям для замещения дефектов костей, продолжается. Вопросы правильного выбора биорезорбируемого материала в зависимости от места, размера и формы дефекта, а также вопросы получения единой биомеханической системы кость–имплантат остаются до конца не решенными и требуют дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** биорезорбируемые полимеры, имплантаты, полимолочная кислота, композиционные материалы, остеосинтез, термопластичный крахмал.

**Для ссылки:** Хисамиева Д.Р., Шарафиев И.А., Агатиева Э.А. и др. Биорезорбируемые композиционные материалы для остеосинтеза: обзор современных исследований // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т.17, вып. 1. – С.119–126. DOI: 10.20969/VSKM.2024/17(1).119-126.

## BIORESORBABLE COMPOSITES FOR OSTEOSYNTHESIS: A REVIEW OF MODERN RESEARCH

**KHISAMIEVA DILYARA R.**, ORCID ID: 0009-0003-5082-6468, Postgraduate Student, Department of Medical Engineering, Kazan National Research Technological University (KNRTU), 68 K. Marx str., 420015 Kazan, Russia; phone: +79172326089. E-mail: osenzima1811@gmail.com

**SHARAFIEV ILSUR A.**, ORCID ID: 0009-0008-5134-0597, Postgraduate Student, Department of Chemistry and Technology of Elastomer Processing, Kazan National Research Technological University (KNRTU), 68 K. Marx str., 420015 Kazan, Russia; phone: +79083397905. E-mail: ilsur.sharafiev@mail.ru

**AGATIEVA ELIMA A.**, ORCID ID: 0000-0002-2503-7622, Assistant Professor at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Kazan State Medical University (KSMU); Maxillofacial Surgeon at City Clinical Hospital, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; phone: +79061100865. E-mail: elly87@mail.ru

**NIKIFOROV ANTON A.**, ORCID ID: 0000-0001-5783-0521, Cand. sc. Eng., Associate Professor at the Department of Chemistry and Technology of Elastomer Processing, Kazan National Research Technological University (KNRTU), 68 K. Marx str., 420015 Kazan, Russia; phone: +70172957466. E-mail: antonnikifor@gmail.com

**GALIMZYANOVA REZEDA Y.**, ORCID ID: 0000-0001-7059-1481, PhD in Engineering, Associate Professor at the Department of Medical Engineering, Kazan National Research Technological University (KNRTU), 68 K. Marx str., 420015 Kazan, Russia; phone: +79178912563. E-mail: galimzyanovar@gmail.com

**KSEMBAYEV SAID S.**, ORCID ID: 0000-0002-5712-9601, Dr. sc. med., Professor at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Kazan State Medical University (KSMU); Maxillofacial Surgeon at City Clinical Hospital, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; phone: +79050206886. E-mail: ksesa@mail.ru

**KHAKIMULIN YURI N.**, ORCID ID: 0000-0002-6919-7601, Dr. sc. Eng., Professor at the Department of Chemistry and Technology of Elastomer Processing, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "KNRTU", 420015, Russia, Kazan, st. K.Marksa, 68, tel.: +79179192911. E-mail: hakim123@rambler.ru

**WOLFSON SVETOSLAV I.**, ORCID ID: 0000-0002-1465-4633, Dr. sc. Eng., Professor, Head of the Department of Chemistry and Technology of Elastomer Processing, Kazan National Research Technological University (KNRTU), 68 K. Marx str., 420015 Kazan, Russia; tel.: +79178912563. E-mail: svolfson@kstu.ru

**Abstract:** At present, there is a trend towards an increase in fractures of facial bones. Fractures of the lower jaw are in the first place within the structure of maxillofacial traumatology. Numerous foreign studies consider the possibility of using bioresorbable plates and screws in the treatment of facial fractures. This technique has some undeniable advantages. When using bioresorbable plates, there is no need for a second surgery aimed at the preplanned metal structure removal, which significantly reduces costs and provides good effects on the optimization of domestic medicine.

**The aim** of the study was to analyze the contemporary scientific literature dealing with the development and research of composites for osteosynthesis. **Materials and Methods.** More than 50 sources of contemporary publications over the past 20 years were analyzed based on the scientometric databases, such as Scopus, Web of Science, RSCI, and Google Scholar. We searched by the following keywords: bioresorbable polymers, implants, polylactic acid, composite materials, osteosynthesis, thermoplastic starch. **Results and Discussion.** It is noted that in recent years, composite polymers are being studied intensely, which contain the additives of thermoplastic starch for use in bone engineering. Such interest is due to the hydrophilic nature of starch since cells attach and proliferate more efficiently on hydrophilic surfaces. **Conclusions.** Despite the variety of developments currently underway, both in Russia and abroad, the search continues for a material that would meet all the physical, mechanical, physicochemical, and physiological requirements for recovering bone defects. The issues of the correct choice of bioresorbable material depending on the location, size and shape of the defect, as well as the issues of obtaining a single biomechanical system bone-implant, are still unresolved and require further research.

**Keywords:** bioresorbable polymers, implants, polylactic acid, composites, osteosynthesis, thermoplastic starch

**For reference:** Khisamieva DR, Sharafiev IA, Agatieva EA et al. Bioresorbable composites for osteosynthesis: A review of modern research. The Bulletin of the Modern Clinical Medicine. 2024; 17(1): 119-126.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2024/17(1).119-126.

**В**ведение. В настоящее время отмечается тенденция роста переломов костей лицевого скелета. Переломы нижней челюсти стоят на первом месте в структуре челюстно-лицевой травматологии. Из-за особого анатомического строения нижней челюсти она наиболее часто подвержена переломам. По многочисленным данным переломы нижней челюсти составляют 15-85% в структуре переломов костей лица [1].

В многочисленных исследованиях авторы указывают на то, что количество переломов костей лица, в частности, переломы нижней челюсти, наиболее часто встречаются в летний период, весной отмечается тенденция к снижению количества переломов, а в зимнее время их количество заметно сокращается [2].

Наиболее частая встречаемость переломов костей лица регистрируется в возрасте 21–30 лет. Результаты многочисленных исследований показывают гендерные различия в распространенности переломов костей лица. Количество пациентов мужского пола превалирует над количеством пациентов женского пола [3].

Среди причин переломов нижней челюсти встречаются различные факторы, такие как дорожно-транспортные происшествия (ДТП), действия насильственного характера, несчастные случаи на производстве, огнестрельные ранения, спортивный травматизм, переломы ятрогенного характера [4].

В последнее время многие отечественные и зарубежные авторы отмечают рост травм костей лица, полученных при ДТП. При этом производственные факторы, по данным различных авторов, составляют минимальный процент среди всех случаев травматизма челюстно-лицевой области [5]. Также следует отметить прямую зависимость между частотой распространенности переломов и злоупотреблением алкоголя, психоактивных и наркотических веществ. По многочисленным данным ряда авторов в 55% случаях наблюдались односторонние переломы, в 41,7%, двусторонние [6].

Наиболее часто переломы нижней челюсти встречались в типичных локализациях, в так называемых «местах слабости». Так перелом в области угла нижней челюсти встречался в 50,3 % случаев, затем следовали переломы суставного отростка, тела нижней челюсти (рисунки 1) [7].

**Целью работы** являлся анализ современной научной литературы, посвященной разработкам и исследованиям композиционных материалов для остеосинтеза.

**Материал и методы.** Проанализировано более 50 источников современной литературы за последние 20 лет из наукометрических баз данных Scopus, Web of Science, РИНЦ, Google scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам – биорезорбируемые полимеры, имплантаты, полимолочная

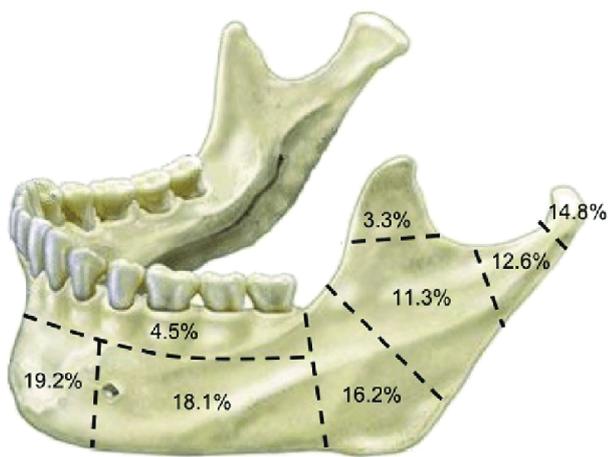


Рис. 1. Анатомическое возникновение переломов нижней челюсти (в процентах показаны случаи возникновения переломов в данной области) [8]  
 Fig. 1. Anatomical occurrence of fractures of the lower jaw (in percentages, cases of fractures in this area are shown) [8]

кислота, композиционные материалы, остеосинтез, термопластичный крахмал.

Для лечения пациентов с переломами нижней челюсти применяются консервативные и хирургические методы терапии. Многочисленные факторы, такие как локализация и характер перелома, расположение и степень смещения отломков, возраст пациента, наличие хронических соматических заболеваний, влияют на выбор метода лечения [9]. Для постоянной иммобилизации используются индивидуальные или стандартные бимаксиллярные шины, металлические назубные шины, шины из быстро отвердевающей пластмассы, а также из других различных материалов. Ортопедическое лечение имеет ряд преимуществ: осуществляется без хирургического вмешательства и разреза в месте перелома, вследствие этого считается малотравматичным методом терапии [10].

Несмотря на большое количество положительных моментов ортопедические методы лечения не всегда позволяют достигнуть стабилизации отломков и адекватного сращения, с последующим заживлением [11].

К хирургическим методам лечения прибегают при невозможной репозиции костных отломков консервативным способом. Хирургическое лечение восстанавливает нормальную анатомию костей лица, для этого существуют различные методы остеосинтеза, осуществляемые при помощи стабилизации костных отломков костным швом, спицами Киршнера, наkostными мини-пластинами из титана, имплантатами с памятью формы [12].

### Результаты и обсуждение.

В последние годы в клинической практике чаще всего проводят операцию наkostного остеосинтеза мини-пластинами из титана. Преимущества данного метода заключаются в открытой репозиции и прочной стабилизации и фиксации отломков. Для наkostного остеосинтеза существуют пластины различной формы, диаметра, толщины и длины,

выбор металлической конструкции зависит от места и характера перелома [13, 14].

В многочисленных зарубежных исследованиях рассматривается возможность применения в лечении переломов костей лица биорезорбируемых пластин и шурупов (рисунки 2) [15-19]. Данный метод имеет ряд неоспоримых преимуществ.

Во-первых, после сращения перелома необходима повторная госпитализация для извлечения имплантата, следовательно, увеличиваются финансовые расходы на лечение, а также сроки нетрудоспособности и реабилитации пациента.

Во-вторых, механическая прочность металлических пластин намного превышает механическую прочность костей. Значения модуля Юнга для титана и его сплавов 105-116 ГПа, а нержавеющей стали 190-210 ГПа. Значения модуля Юнга кортикальной кости составляет 7-28 ГПа, а у губчатых костей 0.02-2 ГПа [20]. Большая разница в модуле упругости между металлической пластиной и костью приводит к тому, что кость не подвергается воздействию механической нагрузки, и возникает эффект экранирования напряжений (stress shielding effect). По закону Ю. Вольфа, кость у здорового человека будет реконструироваться в ответ на нагрузки, которым они подвергаются. Поэтому, если кость недостаточно

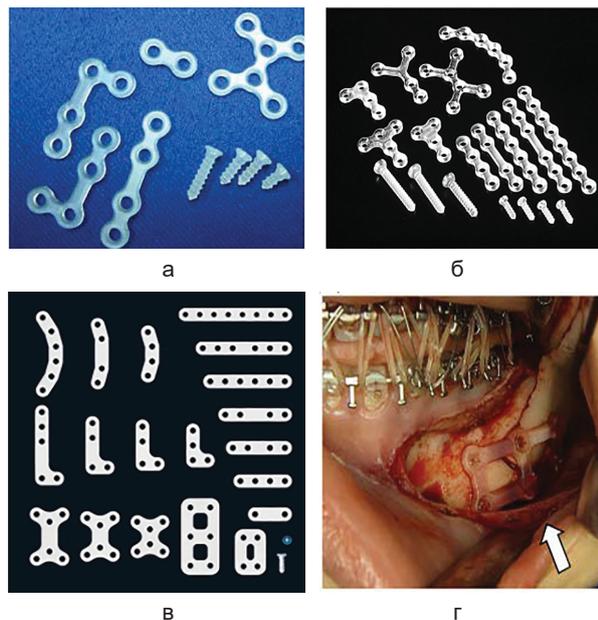


Рис. 2. Системы челюстно-лицевого остеосинтеза с использованием биорезорбируемых материалов первого поколения: система GRAND FIX (а); система FIXORB-MX (б); плоская система GRAND FIX (в); трехмерный биорезорбируемый остеосинтез нижней челюсти двусторонней сагиттальной расщепленной остеотомией ветви нижней челюсти (BSSRO) с использованием системы GRAND FIX в ортогнатической хирургии (г) [19]

Fig. 2. Systems of maxillofacial osteosynthesis using bioresorbable materials of the first generation: GRAND FIX system (a); FIXORB-MX system (b); flat GRAND FIX system (c); 3D bioresorbable osteosynthesis of the mandible with bilateral sagittal split mandibular ramus osteotomy (BSSRO) using the GRAND FIX system in orthognathic surgery (d) [19]

нагружается, происходит её постепенная деструкция, что вызывает потерю костной массы и приводит к хрупкости. В будущем это грозит разрушением кости и возрастает риск возникновения вторичного перелома. В-третьих, затрудняется диагностика с помощью компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), поскольку металлические изделия вызывают артефакты при визуализации [21, 22].

Применение различных видов крепежных изделий на основе биорезорбируемых полимеров – передовая в настоящее время технология в области травматологии и ортопедии, которая позволяет значительно расширить хирургические возможности при фиксации костных тканей. Такие биорезорбируемые полимеры как полимолочная кислота (далее – полилактид, PLA), полигликолевая кислота (далее – полигликолид, PGA), их сополимеры, поликапролактон, и композиционные материалы на основе данных полимеров, могут стать достойной альтернативой традиционным металлам и сплавам [23-27].

Биорезорбируемые имплантаты имеют ряд преимуществ перед металлическими имплантатами, главное из которых – отсутствие необходимости в повторной операции, связанной с удалением металлоконструкции. К дополнительным преимуществам биорезорбируемых имплантатов относятся изопоэластичность (модуль упругости имплантата ближе по значению к модулю кости, по сравнению с металлическими изделиями). Так модуль упругости PLLA 3-6 ГПа, PDLLA 1,5-3 ГПа, PGA 6-7 ГПа, PCL 0,2-0,4 ГПа, PLGA 1-3 ГПа [28]. Также к дополнительным преимуществам относятся полная совместимость с современными диагностическими методами (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) и возможность применения в составе имплантатов антибактериальных покрытий и других лекарственных или функциональных добавок [27].

В настоящее время в производстве биорезорбируемых крепежных изделий участвуют исключительно зарубежные компании, предлагающие на рынке медицинские изделия различных конструкций для фиксации костных тканей. Ведущие производители биорезорбируемых имплантатов: Финляндия (Inion, Bioretex) [29, 30], Германия (Evonik) [31] изготавливают имплантаты на основе сополимеров состоящих из L-лактида, D,L-лактида, полигликолида, а также с добавлением ТМК (триметиленкарбоната). Имплантаты применяются для небольших повреждений длинных трубчатых костей, плоских костей, а также для челюстно-лицевых повреждений, обеспечивают начальную устойчивость, и затем постепенно теряют свою прочность в течение 18-36 недель, полная биорезорбция происходит в течение 2-4 лет [28-30]. Стоимость одной биорезорбируемой прямой пластины изготавливаемой финской компанией Inion для фиксации переломов нижней челюсти составляет 11000-12000 руб. Стоимость одного винта для крепления данных пластин около 4000 руб. [29].

Несмотря на преимущества имплантатов на основе биорезорбируемых полимерных материалов, важно отметить и некоторые их недостатки.

Во-первых, длительный срок деградации (PLLA до 5 лет, PLGA до 1,5-2 лет, PCL до 2-4 лет) по сравнению с периодом сращения и восстановления костных повреждений [22]. Во-вторых, во время деградации вокруг прилежащих тканей образуется кислая среда, что очень часто вызывает местную воспалительную реакцию и оказывает серьезное неблагоприятное воздействие на восстановление тканей [32, 33]. Кроме того, длительное пребывание биорезорбируемых имплантатов в организме и постоянное выделение продуктов их деградации могут оказывать пагубное воздействие на здоровые клетки организма и/или выступать в качестве сигналов опасности для иммунных клеток [34, 35].

Устранить вышеперечисленные недостатки можно с помощью добавления к полимерной матрице резорбируемого дисперсного наполнителя (гидроксиапатит (hydroxyapatite, HA), трикальцийфосфат (tricalcium phosphate, TCP)). Известны исследования свойств композиций PLLA-HA, PCL-HA, PLGA-HA, PLA/PGA/PCL-HA, PLLA/β-TCP и др. [18-22]. Согласно результатам исследований биокерамика обладает, остеокондуктивностью, резорбционными свойствами, а также уменьшает кислотность продуктов деградации [21, 33, 36-41].

Важно отметить, что в последние годы ведется активное изучение композиционных полимерных материалов с добавлением термопластичного крахмала (ТПК) для применения в костной инженерии. Такой интерес вызван гидрофильной природой крахмала, поскольку прикрепление и пролиферация клеток более эффективно осуществляется на гидрофильных поверхностях. В научной литературе известны такие композиции: ТПК/биоактивное стекло, ТПК/β-трикальцийфосфат, ТПК/полилактид/полигидроксибутират. По результатам исследований данные композиции показали подходящие механические свойства для замены и восстановления костной ткани, хорошую биосовместимость и успешную пролиферацию клеток [42-47].

В настоящее время в отечественной медицине вопрос применения биорезорбируемых имплантатов находится на этапе становления и изучения [27, 48-52]. Кроме того, в последние годы активно ведутся разработки биорезорбируемого материала для восстановления костной ткани разными российскими научными коллективами [53-54].

Научный коллектив Томского политехнического университета разрабатывает гибридные имплантаты из полимера молочной кислоты. С помощью 3D-печати ученые производят пористый биорезорбируемый материал композитных имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области [53].

Центр композиционных материалов НИТУ «МИСиС» занимается созданием нового типа полимерных костных имплантатов с памятью формы, применяемый без крепежей и фиксаторов в процессе операции. Для новых имплантатов характерна повышенная приживаемость в тканях организма, а также способность рассасываться, и впоследствии замещаться натуральной костной тканью [54].

Научный коллектив «Курчатовского института» синтезировал полимеры для 3D-печати медицинских изделий на основе биосовместимых биоразлагаемых полиэфигов – лактиды и капролактона. Как отмечают ученые, олигомеры обладают более низкой вязкостью, в отличие от высокомолекулярных аналогов. 3D-печать имплантатов низковязкими смолами осуществляется при более низких температурах, поэтому в них можно добавлять лекарственные препараты, не опасаясь потери лечебных свойств [55].

**Заключение.** Таким образом, несмотря на разнообразие разработок, ведущихся в настоящее время, как в России, так и за рубежом, поиск материала, удовлетворяющего всем физико-механическим, физико-химическим, а также физиологическим требованиям для замещения дефектов костей, продолжается. Так и не установлены четкие зависимости времени деградации композиций от состава биорезорбируемых композиций. Вопросы правильного выбора биорезорбируемого материала в зависимости от места, размера и формы дефекта, а также вопросы получения единой биомеханической системы кость–имплантат остаются до конца не решенными и требуют дальнейших исследований. Поэтому, необходимо исследовать такие аспекты, как влияние состава биорезорбируемой композиции на эксплуатационные свойства, время деградации композиций, а также в совокупности оценить как конечное изделие будет вести себя в условиях эксплуатации, приближенных к реальным.

**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 дизайне исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника было получено информированное согласие на участие в исследовании.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Байриков И. М., Беланов Г. Н., Столяренко П. Ю. и др. Переломы нижней челюсти, общая характеристика, клиника и методы лечения // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – № 12. – С. 121-123. [Bayrikov IM, Belanov GN, Stolyarenko Pyu, Samutkina MG, Soltanov AD. Perelomy nizhnej chelyusti, obshchaya harakteristika, klinika i metody lecheniya [Fractures of the lower jaw, general characteristics, clinic and methods of treatment]. Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennyye i tekhnicheskie nauki [Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Natural and technical sciences]. 2018; 12: 121-123. (In Russ.)]. EDN: YSXPTV
2. Bereket C, Şener İ, Şenel E, et. al. Incidence of mandibular fractures in black sea region of Turkey. J. Clin. Exp. Dent. 2015; 7 (3): 410-413. DOI: 10.4317/jced.52169
3. Савельев А.Л. Использование индивидуальной на- костной пластины в лечении больных с переломами угла нижней челюсти // Фундаментальные иссле-

дования. – 2012. – № 7. – С. 172-176. [Savelyev AL. Ispol'zovanie individual'noj nakostnoj plastiny v lechenii bol'nyh s perelomami ugla nizhnej cheljusti [The use of an individual bone plate in the treatment of patients with fractures of the angle of the lower jaw]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]. 2012; 7: 172-176. (In Russ.)]. EDN: PBAGDT

4. Леонтьев В. К. Экологические и медико-социальные аспекты основных стоматологических заболеваний // Биосфера. – 2012. – № 1. – С. 45-49. [Leontiev VK. Jekologicheskie i mediko-social'nye aspekty osnovnyh stomatologicheskikh zabozevanij [Ecological and medical and social aspects of the main dental diseases]. Biosfera [Biosphere]. 2012; 1: 45-49. (In Russ.)]. EDN: QZOGIF
5. Oruç M, Işık VM, Kankaya Y, et. al. of fractured mandible over two decades. J. Craniofac. Surg. 2016; 27: 1457-1461. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002737
6. Shah N, Patel S, Sood R, et. al. Analysis of mandibular fractures: a 7-year retrospective study. Ann. Maxillofac. Surg. 2019; 9 (2): 349-354. DOI: 10.4103/ams.ams\_22\_19
7. Терентьева З. В., Ушницкий И. Д., Ширко О. И. и др. Клинические и социальные аспекты травматических повреждений нижней челюсти у населения Северо-Востока России // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера : сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 20-летию стоматологического отделения Медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. – Якутск: Издательский дом СВФУ, 2016. – С. 123-127. [Terent'eva ZV, Ushnickij ID, Shirko OI, et al. Klinicheskie i social'nye aspekty travmaticheskikh povrezhdenij nizhnej cheljusti u naselenija Severo-Vostoka Rossii [Clinical and social aspects of traumatic injuries of the lower jaw in the population of the North-East of Russia]. Aktual'nye problemy i perspektivy razvitiya stomatologii v uslovijah Severa: sbornik statej mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii, posvjashhennoj 20-letiju stomatologicheskogo otdelenija Medicinskogo instituta Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta imeni M.K. Ammosova. Yakutsk: Izdatel'skij dom SVFU [Actual problems and prospects for the development of dentistry in the conditions of the North: collection articles of the interregional scientific and practical conference dedicated to the 20th anniversary of the Dental Department of the Medical Institute of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov. Yakutsk: NEFU Publishing House]. 2016; 123-127. (In Russ.)]. EDN: WJMUUVZ
8. Afrooz PN et al. The Epidemiology of Mandibular Fractures in the United States, Part 1: A Review of 13,142 Cases from the US National Trauma Data Bank. J. Oral Maxillofac. Surg. Elsevier Inc. 2015; 73 (12): 2361–2366. DOI: 10.1016/j.joms.2015.04.032
9. Байриков И. М., Столяренко П. Ю., Савельев А. Л., Самыкин А. С. Практический опыт использования индивидуальных на- костных пластин в лечении больных с переломами нижней челюсти // Стоматолог-практик. – 2012. – № 1. – С. 24-28. [Bayrikov IM, Stolyarenko Pyu, Savelyev AL, Samykin AS. Prakticheskij opyt ispol'zovaniya individual'nyh nakostnyh plastin v lechenii bol'nyh s perelomami nizhnej cheljusti [Practical experience in the use of individual bone plates in the treatment of patients with fractures of the lower jaw]. Stomatolog-praktik [Dentist-practitioner]. 2012; 1: 24-28. (In Russ.)].
10. Ковалева А. С., Амаян Э. Ф., Согоуз А. М., Хакуй С. А. Ортопедические методы лечения переломов челюстей репозирующими аппаратами // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11. – С. 690-691. [Kovaleva AS, Amayan EF, Sovouz AM, Khakuy SA. Ortopedicheskie metody lechenija

- perelomov cheljustej reponirujushhimi apparatami [Orthopedic methods of treatment of jaw fractures with repositioning devices]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2016; 11: 690-691. (In Russ.). EDN: XBDHNR
11. Зоиров Т. Э., Бобамуратова Д. Т., Элназаров А. Т. Состояние гигиены и пародонта при лечении методом шинирования у больных с переломом челюсти // *Вопросы науки и образования*. – 2019. – № 23. – С. 147-154. [Zoirov TE, Bobamuratova DT, Elnazarov AT. Sostojanie gigieny i parodonta pri lechenii metodom shinirovaniya u bol'nyh s perelomom cheljusti [State of hygiene and periodontium during treatment by splinting in patients with jaw fractures]. *Voprosy nauki i obrazovaniya* [Voprosy nauki i obrazovaniya]. 2019; 23: 147-154. (In Russ.). EDN: KCQFST
  12. Ерокина Н. Л., Бахтеева Г. Р., Санин С. К., Пензина Д. Э. Анализ использования разных методов иммобилизации при переломах нижней челюсти // *Dental Forum*. – 2018. – № 4. – С. 23. [Erokina GR, Bakhteeva SK, Sanin DE, Penzina NL. Analiz ispol'zovaniya raznyh metodov immobilizacii pri perelomah nizhnej cheljusti [Analysis of the use of different immobilization methods for mandibular fractures]. *Dental Forum* [Dental Forum]. 2018; 4: 23. (In Russ.). EDN: YLVZYD
  13. Джагарян П. Д. Применение титановых мини-пластин при операциях у больных с переломами костей лица // *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. – 2015. – Т. 5, № 10. – С. 1169. [Dzhagaryan PD. Primenenie titanovyh mini-plastin pri operacijah u bol'nyh s perelomami kostej lica [The use of titanium mini-plates in operations in patients with fractures of the facial bones]. *Bjulleten' medicinskih Internet-konferencij* [Bulletin of Medical Internet Conferences]. 2015; 5(10): 1169. (In Russ.). EDN: UZPAPJ
  14. Музыченко П.Ф. Проблемы биоматериаловедения в травматологии и ортопедии // *Травма*. – 2012. – Т.13, № 1. – С. 94-98. [Muzychenko PF. Problemy biomaterialovedeniya v travmatologii i ortopedii [Problems of biomaterials science in traumatology and orthopedics]. *Travma* [Trauma]. 2012; 13(1): 94-98. (In Russ.). EDN: RARYCT
  15. Маланчук В. А., Гусейнов А. Н., Маланчук Н. В. Лечение оскольчатых переломов нижней челюсти: современные представления // *Вестник стоматологии*. – 2015. – № 3. – С. 95-99. [Malanchuk VA, Huseynov AN, Malanchuk NV. Lechenie oskol'chatyh perelomov nizhnej cheljusti: sovremennye predstavlenija [Treatment of comminuted mandibular fractures: modern concepts]. *Vestnik stomatologii* [Bulletin of Dentistry]. 2015; 3: 95-99. (In Russ.). EDN: WXQSWX
  16. Chocron Y, Azzi AJ, Cugno S. Resorbable Implants for Mandibular Fracture Fixation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019; 7(8) 1-9. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002384. PMID: 31592391; PMCID: PMC6756660
  17. Arya S, Bhatt K, Bhutia O, Roychoudhury A. Efficacy of bioresorbable plates in the osteosynthesis of linear mandibular fractures. *Natl J Maxillofac Surg*. 2020; 11(1): 98-105. DOI: 10.4103/njms.NJMS\_54\_19. Epub 2020 Jun 18. PMID: 33041585; PMCID: PMC7518487
  18. Chocron Y, Azzi AJ, Davison P. Management of Pediatric Mandibular Fractures Using Resorbable Plates. *J. Craniofac. Surg*. 2019; 30 (7): 2111–2114. DOI: 10.1097/SCS.00000000000006002
  19. Kanno T, Sukegawa S, Furuki Y et. al. Overview of innovative advances in bioresorbable plate systems for oral and maxillofacial surgery. *Jpn. Dent. Sci. Rev. Japanese Association for Dental Science*. 2018; 54 (3): 127–138. DOI: 10.1016/j.jdsr.2018.03.003
  20. Kumar V. et al. Comparative Efficacy and Adaptability of Bioresorbable Plates with Titanium Miniplates in the Management of Mandibular Fractures. *Clin. Res. Open Access*. 2018; 4 (2): 1–5. DOI: 10.1016/Dg.jdsr.2018.03.003
  21. Тагандурдыева Н., Юдин В. Е. Биорезорбируемые композиты для костной пластики // *Российские нанотехнологии*. – 2020. – Т. 4, № 15. – С. 418-434. [Tagandurdyeva N, Judin VE. Bioresorbable composites for bone grafting // *Russian Nanotechnologies*. 2020; 4(15): 418-434. (In Russ.). EDN: BEJARL
  22. Chvalun SN, Sorokin FD, Sedush NG et. al. Topology optimization of forearm osteosynthesis implants Биорезорбируемые композиты для костной пластики based on biodegradable polymers. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2019; 489: 378-382.
  23. Tan L, Yu X, Wan P, Yang K. Biodegradable materials for bone repairs: a review. *Journal of Materials Science & Technology*. 2013; 29 (6): 503-513. DOI: 10.1016/j.jmst.2013.03.002
  24. Kang Z, Zhang X, Chen Y et.al. Preparation of polymer/calcium phosphate porous composite as bone tissue scaffolds. *Materials Science and Engineering*. 2017; 70 (2): 1125-1131. DOI: 10.1016/j.msec.2016.04.008.
  25. Гомзяк В. И., Демина В. А., Разуваева Е. В. и др. Биоразлагаемые полимерные материалы для медицины: от импланта к органу // *Тонкие химические технологии*. – 2017. – Т. 12 №5. – С. 5-20. [Gomzyak VI, Demina VA, Razuvaeva EV et al. Biorazlagaemye polimernye materialy dlja mediciny: ot implanta k organu [Biodegradable polymer materials for medicine: from implant to organ]. *Tonkie himicheskie tehnologii* [Fine chemical technologies]. 2017; 12(5): 5-20. (In Russ.). EDN: ZSJZRP
  26. Хонинов Б. В., Сергунин О. Н., Скороглядыв П. А. Возможности применения биодegradируемых материалов в травматологии и ортопедии (обзор литературы) // *Вестник РГМУ*. – 2014. – №1. – С. 20-24 [Khoninov BV, Sergunin ON, Skoroglyadov PA. Vozmozhnosti primeneniya biodegradiruemyh materialov v travmatologii i ortopedii (obzor literatury) [Possibilities of using biodegradable materials in traumatology and orthopedics (literature review)]. *Vestnik RGMU* [Vestnik RSMU]. 2014; 1: 20-24. (In Russ.).
  27. Якимов Л. А., Слиняков Л. Ю., Бобров Д. С. Биодegradируемые импланты. Становление и развитие. Преимущества и недостатки (обзор литературы) // *Кафедра травматологии и ортопедии*. – 2017. – Т.1, № 21. – С. 44-49. [Yakimov LA, Slinyakov LYu, Bobrov DS, at al. Biodegradiruemye implanty. Stanovlenie i razvitie. Preimushhestva i nedostatki (obzor literatury) [Biodegradable implants. Formation and development. Advantages and disadvantages (literature review)]. *Kafedra travmatologii i ortopedii* [Department of Traumatology and Orthopedics]. 2017; 1 (21): 44-49. (In Russ.)]
  28. Walton M, Cotton NJ. Long-term in vivo degradation of poly-L-lactide (PLLA) in bone. *Journal of Biomaterials Applications*. 2007; 21 (4): 395-411.
  29. Биодegradируемые имплантаты INION [Электронный ресурс]. [Biodegradiruemye implantaty INION [Elektronnyj resurs]] [Biodegradable INION implants. [Electronic resource]]. – URL: <https://www.inion.ru/> (accessed – 02.10.2023). (In Russ.).
  30. Биорезорбируемые имплантаты для детской и взрослой ортопедии [Электронный ресурс]. [Biorezorbiruemye implantaty dlya detskoj i vzrosloj ortopedii [Elektronnyj resurs] [Bioresorbable implants for pediatric and adult

- orthopedics [Electronic resource]. – URL: <https://bioretec.com> (accessed 02.15.2023). (In Russ.).
31. Биоразлагаемые полимеры RESOMER® для имплантируемых медицинских устройств [Электронный ресурс]. [Biorazlagayaemye polimery RESOMER® dlya implantiruemykh medicinskih ustrojstv [Elektronnyj resurs]. [Biodegradable RESOMER® polymers for implantable medical devices. [Electronic resource]]. – URL: <https://corporate.evonik.com/en> (accessed 02.12.2023). (In Russ.).]
  32. Kohn DH, Sarmadi M, Helman JI, Krebsbach PH. Effects of pH on human bone marrow stromal cells in vitro: Implications for tissue engineering of bone. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2002; 60 (2): 292-299. DOI: 10.1002/jbm.10050
  33. Wei S, Ma J-X, Xu L et. al. Biodegradable materials for bone defect repair. *Military Medical Research*. 2020; 7 (1): 23-58. DOI:10.1186/s40779-020-00280-6
  34. Amini AR, Wallace JS, Nukavarapu SP. Short-Term and Long-Term Effects of Orthopedic Biodegradable Implants. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. 2011; 21 (2): 93-122. DOI: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.v21.i2.10
  35. Chen HC, Agrawal DK, Thankam FG. Biomaterials-Driven Sterile Inflammation. *Tissue Engineering*. 2022; 28 (1): 35-76. DOI: 10.1089/ten.teb.2020.0253
  36. Ahmed I, Parsons AJ, Palmer G. et. al. Weight loss, ion release and initial mechanical properties of a binary calcium phosphate glass fiber/PCL composite. *Acta Biomaterialia*. 2008; 4 (5): 1307-1314. DOI: 10.1016/j.actbio.2008.03.018
  37. Ahmed I, Cronin PS, Abou EA et. al. Rudd of mechanical properties and cytocompatibility of a phosphate-based glass fiber/poly(lactic acid) composite. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2009; 89 (1): 18-27. DOI:10.1002/jbm.b.31182
  38. Ielo I, Calabrese G, De Luca G, Conoci S. Recent advances in hydroxyapatite-based biocomposites for bone tissue regeneration in orthopedics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (17): 4-29. DOI:10.3390/ijms23179721
  39. Dos Santos TMBK, Merlini C, Aragones A, Fredel MC. Manufacturing and characterization of plates for fracture fixation of bone with biocomposites of poly (lactic acid-co-glycolic acid) (PLGA) with calcium phosphates bioceramics. *Materials Science & Engineering: C*. 2019; 103: 1-15. DOI:10.1016/j.msec.2019.05.013
  40. Kang Y, Yin G, Yuan Q. et. al. Preparation of poly (L-lactic acid)/β-tricalcium phosphate scaffold for bone tissue engineering without organic solvent. *Materials Letters*. 2008; 62: 2029–2032.
  41. Redondo FL, Giaroli MC, Ciolino AE, Ninago MD. Preparation of Porous Poly (Lactic Acid)/Tricalcium Phosphate Composite Scaffolds for Tissue Engineering. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2022; 12 (4): 5610-5624. DOI:10.33263/BRIAC124.56105624
  42. Fadzli S, Osman A, Shamsudin R. Tensile Properties, Biodegradability and Bioactivity of Thermoplastic Starch (TPS)/Bioglass Composites for Bone Tissue Engineering. *Sains Malaysiana*. 2018; 47 (6): 1303-1310.
  43. Taherimehr M, Bagheri R, Taherimehr M. In-vitro evaluation of thermoplastic starch/ beta-tricalcium phosphate nano-biocomposite in bone tissue engineering. *Ceramics International*. 2021; 47: 15458-15463. DOI: 10.1016/j.ceramint.2021.02.111
  44. Хисамиева Д.Р., Галимзянова Р.Ю. Хакимуллин Ю.Н. Применение термопластичного крахмала в тканевой инженерии // Сборник материалов Международной 56-й научной студенческой конференции «Наука. Наследие. Университет». Чебоксары. – 2022. – 493-495. [Khisamieva DR, Galimzyanova RYu, Khakimullin YuN. Primenenie termoplastichnogo krahmala v tkanevoj inzhenerii [Application of thermoplastic starch in tissue engineering]. *Sbornik materialov Mezhdunarodnoj 56-j nauchnoj studencheskoj konferencii «Наука. Nasledie. Universitet»*. Cheboksary [Collection of materials of the 56th scientific student conference “Science. Heritage. University”. Cheboksary]. 2022; 493-495. (In Russ.). EDN: NNHVZT
  45. Galimzyanova RY, Mevliyanova MD, Hisamieva DR et al. The Use Of Polylactic Acid To Obtain Biodegradable Medical Devices. *Key Engineering Materials*. 2019. T. 816 KEM. P. 285-289. DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.816.285
  46. Сиразетдинов А.В., Никифоров А.А., Вольфсон С.И. Полимерные композиционные материалы на основе полилактида // Каучук и резина. – 2021. – Т. 80, № 6. – С. 326-336. [Sirazetdinov AV, Nikiforov AA, Wolfson SI. Polimernye kompozicionnye materialy na osnove polilaktida [Polymer composite materials based on polylactide]. *Kauchuk i rezina [Rubber and rubber]*. 2021; 80(6): 326-336. (In Russ.). DOI: 10.47664/0022-9466-2021-80-6-326-336
  47. Culenova M, Birova I, Alexy P et. al. In Vitro Characterization of Poly(Lactic Acid)/ Poly(Hydroxybutyrate)/ Thermoplastic Starch Blends for Tissue Engineering Application. *Cell Transplantation*. 2021; 30: 1-12. DOI: 10.1177/09636897211102100
  48. Маланчук, В. А., Астапенко Е. А. О целесообразности применения биорезорбируемых фиксаторов для остеосинтеза при переломах нижней челюсти // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013. – Т. 2, № 2. – С. 168-171. [Malanchuk VA, Astapenko EA. O celesoobraznosti primenenija bioresorbiruemykh fiksatorov dlja osteosinteza pri perelomah nizhnej cheljusti [On the feasibility of using bioresorbable fixators for osteosynthesis in mandibular fractures]. *Vestnik problem biologii i mediciny [Bulletin of Problems of Biology and Medicine]*. 2013; 2(2): 168-171. (In Russ.). EDN: RAVPUL
  49. Голубев В.Г., Старостенков А.Н. Применение биодеградируемых винтов как новая возможность внутреннего остеосинтеза при лечении переломов пяточной кости // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2017. – Т. 2, №22. – С.25-30. [Golubev VG, Starostenkov AN. Primenenie biodegradiruemykh vintov kak novaja vozmozhnost' vnutrennego osteosinteza pri lechenii perelomov pjatochnoj kosti [The use of biodegradable screws as a new possibility of internal osteosynthesis in the treatment of calcaneus fractures]. *Kafedra travmatologii i ortopedii [Department of Traumatology and Orthopedics]*. 2017; 2 (22): 25-30. (In Russ.). EDN: WPXGHM
  50. Ясонов С.А., Лопатин А.В., Бельченко В.А., Васильев И.Г. Биодеградируемые системы фиксации в детской черепно-лицевой хирургии: 10-летний опыт использования у 324 пациентов // Вопросы нейрохирургии. – 2017. – Т.81, вып. 6. – С. 48-55. [Yasonov SA, Lopatin AV, Belchenko VA, Vasiliev IG. Biodegradiruemye sistemy fiksacii v detskoj cherepno-licevoj hirurgii: 10-letnij opyt ispol'zovanija u 324 pacientov [Biodegradable fixation systems in pediatric craniofacial surgery: 10 years of experience in 324 patients]. *Voprosy neirohirurgii [Issues of Neurosurgery]*. 2017; 81 (6): 48-55. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro201781648-55
  51. Дружинина Т.В., Каменчук Я.А., Трофимов К.В. и др. Качественная и количественная оценка остеорегенерации при применении гидроксиапатита в хирургической практике // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 1, №95. – С. 18-22. [Druzhinina TV, Kamenchuk YaA, Trofimov KV et al. Kachestvennaja i kolichestvennaja ocenka osteoregeneracii pri primenenii gidroksiapatita

- v hirurgicheskoj praktike [Qualitative and quantitative assessment of osteoregeneration with the use of hydroxyapatite in surgical practice]. *Klinicheskaja medicina* [Clinical Medicine]. 2014; 1 (95): 18-22. (In Russ.). EDN: SGWHKL
52. Способ получения нетоксичного пористого импланта из полимолочной кислоты для замещения костных дефектов длинных трубчатых костей: Патент РФ № 2465017С2. 27.10.2012 // Патент РФ № 2465017С2.2012 / Ершов О.Л., Котов И. И., Коркин А. А. [Sposob polucheniya netoksichnogo poristogo implantata iz polimolochnoj kisloty dlja zameshenija kostnyh defektov dlennyh trubchatyh kostej [Method for obtaining a non-toxic porous implant from polylactic acid to replace bone defects in long tubular bones]. RF patent № 2465017С2, 10/27/2012 // RF patent № № 2465017С2.2012 / Ershov OL, Kotov II, Korkin AA. (In Russ.). EDN: FFTHOF
53. Гибридные имплантаты на основе биорезорбируемых полимеров [Электронный ресурс]. [Gibridnye implantaty na osnove biorezorbiruemyh polimerov [Elektronnyj resurs] [Hybrid implants based on bioresorbable polymers [Electronic resource]]. – URL: <https://www.3dpulse.ru/news/nauchnye-razrabotki-tehnologii/uchenye-tpu-pechatayut-na-3d-printere-biorazlagaemye-implantaty-kotorye-pomogayut-vyrasti-novoi-kosti/> (date of access 20.02.2023). (In Russ.).
54. Самоустанавливающийся полимерный костный имплантат с памятью формы [Электронный ресурс]. [Samoustanavlivayushchijsya polimernyj kostnyj implantat s pamyat'yu formy [Elektronnyj resurs] [Self-aligning polymer bone implant with shape memory. [Electronic resource]. – URL: [http://www.xn--h1addws.xn--p1ai/news/uchenye\\_nitu\\_misis\\_razrabotali\\_samoustanavlivayushchijsya\\_polimernyy\\_implantat\\_s\\_pamyatyu\\_formy/](http://www.xn--h1addws.xn--p1ai/news/uchenye_nitu_misis_razrabotali_samoustanavlivayushchijsya_polimernyy_implantat_s_pamyatyu_formy/) (Accessed 02.18.2023). (In Russ.).
55. Материал для 3D-печати биоразлагаемых имплантатов [Электронный ресурс]. [Material dlya 3D-pechaty biorazlagaemyh implantatov [Elektronnyj resurs] [Material for 3D printing of biodegradable implants. [Electronic resource]. – URL: <https://www.ixbt.com/news/2022/10/07/v-rossii-sozdali-material-dlja-3d-pechaty-biorazlagaemyh-implantatov.html> (accessed 21.02.2023). (In Russ.).



## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СОСУДИСТОЙ ПОЛОСКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОМ ГИДРОПСЕ

**КИСЕЛЕВ ВЛАДИМИР ВЯЧЕСЛАВОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-6008-4283; Scopus Author ID: 37008437500; канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29.

E-mail: vladkis2003@yandex.ru. Тел +79287593833

**БОЙКО НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1316-5061, Scopus Author ID: 16681053200,

Researcher ID: I-9086-2017; докт. мед. наук, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29. E-mail: nvboiko@gmail.com. Тел +79034334113

**СТАГНИЕВА ИРИНА ВЕНИАМИНОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-2894-2062; Scopus Author ID: 37008481700; докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29.

E-mail: irinastagnieva@yandex.ru. Тел +79034016908

**АЛЕКСЕЕВ ВЛАДИМИР ВЯЧЕСЛАВОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-8055-2184; Scopus Author ID: 56677329900; докт. мед. наук, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29.

E-mail: alekseev\_vv@rostgmu.ru. Тел. +79185002690

**ГУКАСЯН ЕЛЕНА ЛЕОНИДОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5363-2605, Scopus Author ID: 57384421800, канд. мед. наук, ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29. E-mail: elena.guckasyan@yandex.ru

**ЛЕБЕДЕНКО МАРИЯ КОНСТАНТИНОВНА**, ORCID ID: 0009-0006-2281-5851, студентка ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29. E-mail: marialebedenko1102@gmail.com

**Реферат. Введение.** Этиопатогенез болезни Меньера остается малоизученным, хотя морфологический субстрат этого заболевания хорошо известен – это эндолимфатический гидропс. Для изучения взаимоотношений между гидропсом и изменениями во внутреннем ухе традиционно используется моделирование ЭГ на животных. В последние годы внимание исследователей привлекают микроциркуляторные нарушения в сосудистой полоске при экспериментальном эндолимфатическом гидропсе, поскольку сосудистая полоска играет ключевую роль в поддержании гомеостаза эндолимфы, ионном транспорте, генерации эндокохлеарного потенциала, обеспечении функции кортиевого органа. **Цель** исследования – изучение изменений в сосудистой полоске при экспериментальном эндолимфатическом гидропсе. **Материал и методы.** Моделирование эндолимфатического гидропса проводилось на 90 крысах путем орошения боковой поверхности шеи в проекции позвоночной артерии хлорэтилом для воспроизведения вазомоторных нарушений. Животных забивали в разные сроки после воздействия (1-8 суток). В 1 серии опытов (40 животных) изучали динамику патоморфологических изменений в улитке, во 2 серии (40 животных) – изменения в сосудистой полоске после прижизненной изоляции улитки. **Результаты и их обсуждение.** Локальное охлаждение боковой поверхности шеи крыс приводило к формированию гидропса лабиринта на стороне воздействия с основными морфологическими признаками: отек клеточных элементов, деформация мембран (вестибулярной и покровной), сосудистые нарушения (гиперемия сосудистой полоски, венозный застой). Гидропические изменения достигали максимума на 4 сутки после воздействия. В капиллярах сосудистой полоски наблюдались расширение их диаметра, сладж-синдром, отек парасосудистых тканей. Микроциркуляторные изменения коррелировали с выраженностью признаков ЭГ, достигая своего максимума на 4 сутки после воздействия с последующим регрессом. **Заключение.** Синхронность развития микроциркуляторных и гидропических изменений во внутреннем ухе свидетельствует об участии сосудистого фактора в формировании экспериментального эндолимфатического гидропса.

**Ключевые слова:** болезнь Меньера, эндолимфатический гидропс, моделирование на животных, сосудистая полоска, гистологические изменения.

**Для ссылки:** Киселев В.В., Бойко Н.В., Стагниева И.В. [и др.]. Морфологические изменения в сосудистой полоске при экспериментальном эндолимфатическом гидропсе // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.127–132. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).127-132.

# MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE STRIA VASCULARIS IN EXPERIMENTAL ENDOLYMPHATIC HYDROPS

**KISELEV VLADIMIR V.**, ORCID ID: 0000-0001-6008-4283; Scopus Author ID: 37008437500; Cand. sc. med., Associate professor of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevskiy, 29. E-mail: vladkis2003@yandex.ru

**BOIKO NATALIA V.**, ORCID ID: 0000-0002-1316-5061, Scopus Author ID: 16681053200, Researcher ID: I-9086-2017; Dr. sc. med., professor of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevskiy, 29. E-mail: nvboiko@gmail.com. +79034334113

**STAGNIEVA IRINA V.**, ORCID ID: 0000-0002-2894-2062, Scopus Author ID: 37008481700; Dr. sc. med., Associate professor, head of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevskiy, 29. E-mail: irinastagnieva@yandex.ru

**ALEKSEEV VLADIMIR V.**, ORCID ID: 0000-0002-8055-2184; Scopus Author ID: 56677329900; Dr. sc. med., head of Department of histology, cytology and embryology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevskiy, 29.

**GUKASYAN ELENA L.**, ORCID ID: 0000-0001-7401-0680, Scopus Author ID: 57384421800, Cand. sc. med., assistant professor of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevskiy, 29. E-mail: elena.guckasyan@yandex.ru

**LEBEDENKO MARIA K.**, ORCID ID: 0009-0006-2281-5851, student of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevskiy, 29. E-mail: marialebedenko1102@gmail.com

**Abstract. Introduction.** Etiopathogenesis of Ménière's disease is still poorly understood, although the morphological substrate of this disease is known well: It is endolymphatic hydrops. Animal modeling of endolymphatic hydrops has traditionally been used to study the relationship between hydrops and changes in the inner ear. In recent years, the attention of researchers has been attracted by microcirculatory disorders in the stria vascularis during experimental endolymphatic hydrops, since the stria vascularis is essential to maintaining endolymph homeostasis, transporting ions, generating endocochlear potential, and supporting the function of the organ of Corti. **Aim.** This study was aimed at examining alterations in the stria vascularis in experimental endolymphatic hydrops. **Materials and Methods.** Endolymphatic hydrops was modeled in 90 rats by irrigating the lateral surface of the neck in the projection of the vertebral artery with chloroethyl to simulate vasomotor disorders. Animals were killed at different periods after exposure (1-8 days). In the 1<sup>st</sup> series of experiments (40 animals), we studied the dynamics of pathomorphological changes in the cochlea, while in the 2<sup>nd</sup> series (40 animals), we studied changes in the stria vascularis after intravital isolation of the cochlea. **Results and Discussion.** Local cooling of the lateral surface of the neck of rats led to forming the labyrinth hydrops on the affected side with the key morphological features: Edema of cellular elements, deformation of membranes (vestibular and tectorial), and vascular disorders (hyperemia of the vascular stria, venous congestion). Hydropic changes reached their maximum on the 4<sup>th</sup> day after exposure. In the capillaries of the stria vascularis, we observed an expansion of their diameters, sludge syndrome, and the edema of paravascular tissues. Microcirculatory changes correlated with the severity of EG signs, reaching their maximum on the 4<sup>th</sup> day after exposure with subsequent regression. **Conclusions.** Synchronous development of microcirculatory and hydropic changes in the inner ear indicates that the vascular factor is involved in forming the experimental endolymphatic hydrops.

**Keywords:** Ménière's disease, endolymphatic hydrops, animal model, stria vascularis, histological changes.

**For reference:** Kiselev VV, Boiko NV, Stagnieva IV, et al. Morphological changes in the stria vascularis in experimental endolymphatic hydrops. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(1): 127-132.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(1).127-132.

**Введение.** Проблема изучения патогенеза болезни Меньера (БМ) не теряет актуальности в течение многих десятков лет [1, 2]. Анатомическим субстратом развития данной патологии является эндолимфатический гидропс (ЭГ). Развитие ЭГ может быть обусловлено различными причинами: особенностями строения внутреннего уха, вирусной инфекцией, сосудистыми, аутоиммунными, травматическими, метаболическими, эндокринными нарушениями [3, 4, 5]. В литературе имеется множество фактов, свидетельствующих о том, что, помимо наличия ЭГ, для появления клинических проявлений болезни Меньера необходимо участие дополнительных факторов [6], поскольку ЭГ может быть бессимптомным и выявляться только при секционных исследованиях височной кости [7]. В качестве таких факторов выступают сосудистые нарушения во внутреннем ухе [8]. Приступ БМ в настоящее время рассматривается как результат острой ишемии внутреннего уха с последующей реперфузионной травмой [8]. Это объясняет интерес

исследователей к физиологии и патологии сосудистой полоски [9, 10].

Сосудистая полоска играет ключевую роль в поддержании гомеостаза эндолимфы, ионном транспорте, генерации эндокохлеарного потенциала, поддержке функции кортиевого органа [11]. Поскольку сосудистая полоска участвует в образовании и резорбции эндолимфы, предполагают, что она играет важную роль в регуляции объема эндолимфы [12]. Обнаружение аквапориновых водных каналов и рецепторов вазопрессина 2-го типа в области сосудистой полоски и эндолимфатического мешка подтверждает классические представления о нарушении соотношения продукции и резорбции эндолимфы при ЭГ [13].

**Цель исследования** – изучение изменений в сосудистой полоске при экспериментальном эндолимфатическом гидропсе.

**Материал и методы.** Эксперимент проведен на 90 беспородных белых крысах весом 140-170 г, с нормальной отоскопической картиной и рефлек-

сом Прейера. Моделирование ЭГ производилось по методике А.Н. Помухиной, В.В. Киселева [14]: правую боковую поверхность шеи крысы в проекции позвоночной артерии орошали хлорэтилом в объеме 5 мл в течение 10 секунд на фоне эфирного наркоза в стадии анагезии.

В ходе исследования проведены 2 серии опытов. В 1 серии (40 животных) после однократного орошения хлорэтилом на фоне эфирного наркоза животных забивали декапитацией, выделяли височные кости, которые после фиксации заливали в целлоидин для последующего гистологического исследования. Для выведения животных из эксперимента они были разделены на 8 групп по 5 крыс в каждой группе. Забой животных осуществлялся по истечении 1-8 суток после воздействия.

Гистологические срезы височных костей окрашивали гематоксилином-эозином и оценивали динамику морфологических изменений во внутреннем ухе. Контрольная группа состояла из 5 крыс.

Во 2 серии опытов (40 животных) производили однократное воздействие хлорэтилом и поэтапное выведение крыс из эксперимента по методике, описанной выше. Эта серия опытов предполагала исследование сосудистой полоски. Контрольная группа также состояла из 5 крыс.

Сразу после декапитации под микроскопом с помощью микроинструментов выделяли улитки по методике ее прижизненной изоляции и обрабатывали полученные препараты на щелочную фосфатазу по способу Гомори. Затем выделяли сосудистые полоски на всем протяжении. Оценка состояния сосудистой полоски улитки проводилась путем измерения диаметра ее капилляров, изучения содержания и распределения щелочной фосфатазы, а также состояния тканей, окружающих сосуды и содержимого сосудов.

Анализ гистохимических препаратов, обработанных по Гомори для выявления щелочной фосфатазы, проводился при визуальной оценке интенсивности окрашивания, что характеризовало активность фермента с попутной характеристикой состояния парасосудистых тканей и содержимого сосудов, а также путем измерения диаметра сосудов

с помощью окуляр-микрометра с ценой деления 1,6 мк, с вычислением средних величин для каждого срока наблюдения.

### Результаты и их обсуждение.

Сочетанное применение локального охлаждения боковой поверхности шеи крыс и эфирного наркоза приводило к формированию гидропса лабиринта на стороне воздействия с основными морфологическими признаками: отек клеточных элементов, деформация мембран (вестибулярной и покровной), сосудистые нарушения (гиперемия сосудистой полоски, венозный застой) (рис 1). Гидропические изменения достигали максимума на 4 сутки после воздействия, а затем регрессировали.

Результаты вазометрических исследований отражены на рисунке 2а.

При гистологическом исследовании контрольных препаратов отмечено, что капилляры сосудистой полоски узки, не содержат крови (рис. 2б).

В препаратах, полученных от животных в первые сутки после локального охлаждения, капилляры сосудистой полоски расширены, некоторые из них содержат форменные элементы крови. Кровь определяется и в крупных венозных сосудах улитки. Указанные изменения свидетельствуют о нарушении кровообращения в улитке в виде венозного застоя.

Через сутки после воздействия со стороны моделируемого процесса наблюдалось возрастание среднего диаметра капилляров сосудистой полоски до 148% по сравнению с контролем. Выраженная вазодилатация наблюдалась на вторые сутки. Затем, начиная с третьих суток, выявлялась тенденция к уменьшению диаметра капилляров. На восьмые сутки средний диаметр капилляров составлял 110% по сравнению с контрольными препаратами. На стороне, противоположной воздействию, также наблюдалась реакция вазодилатации. Однако выраженность ее была гораздо меньше. Диаметр капилляров на протяжении всего времени исследования колебался в пределах 107-117% по сравнению с контролем.

При визуальной оценке препаратов сосудистой полоски улитки, обработанных на щелочную фосфатазу по способу Гомори, выявлены следующие особенности. На контрольных препаратах (рис. 2б)

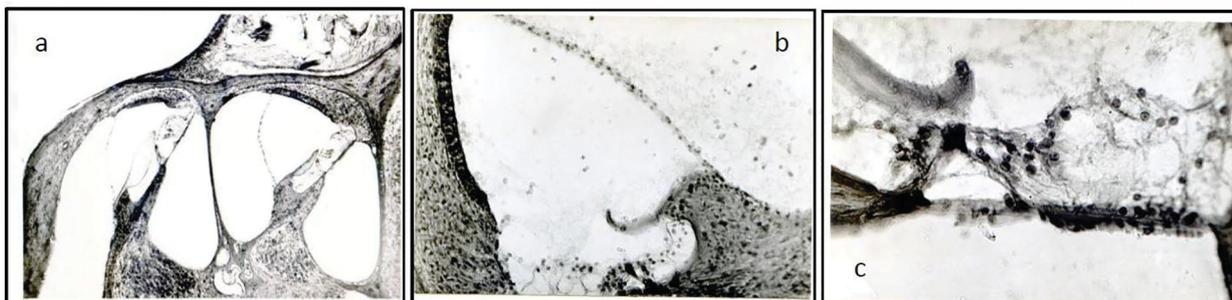


Рис. 1. Морфологические признаки эндолимфатического гидропса (4 сутки после холодового воздействия).

Окраска гематоксилином-эозином: а – смещение вестибулярной в сторону вестибулярной лестницы, отек покровной мембраны, ув. 7x6,3; б – отек клеточных элементов спирального органа, ув. 7x16,6; с – внутри- и межклеточный отек всех клеточных элементов улитки, ув. 7x40.

Fig.1. Morphological signs of endolymphatic hydrops (4 days after cold exposure). Staining with hematoxylin-eosin: a, b - displacement of the vestibular membrane to scala vestibuli, edema of the tectorial membrane. 7x6.3; b – edema of cellular elements of the spiral organ. 7x16.6; c - intra- and intercellular edema of all cochlea cells. 7x40.

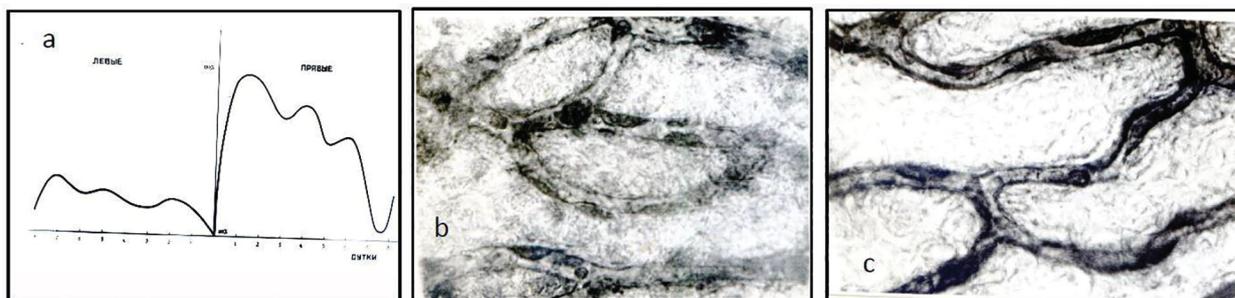


Рис. 2. Морфологические изменения в сосудах сосудистой полоски. а – график зависимости среднего диаметра капилляров сосудистой полоски от времени после воздействия; по оси абсцисс обозначены сроки после воздействия, по оси ординат – относительные показатели увеличения среднего диаметра капилляров сосудистой полоски, за 100% приняты данные, полученные при изучении контрольных препаратов.

б, с – микрофотограмма сосудистой полоски; обработка на щелочную фосфатазу по способу Гомори; ув. 7x100. б – контроль, капилляры сосудистой полоски узки, не содержат крови; с – сосудистая полоска через 4 суток после воздействия, отек парасосудистого пространства.

Fig. 2. Morphological changes in the vessels of the stria vascularis. а - Graph of the dependence of the average diameter of the vascular strip capillaries on the after-exposure time; the abscissa axis indicates the time after exposure, while the ordinate axis shows the relative increase in the average diameter of the capillaries, the data obtained in the study of control preparations were taken as 100%; б, с – Micro-photogram of the stria vascularis; gomori histochemical staining method for alkaline phosphatase; 7x100. б - Control, capillaries of the vascular strip are narrow, do not contain any blood; (с) stria vascularis 4 days after exposure, paravascular space swelling.

активность щелочной фосфатазы в стенках сосудов была достаточно велика, что позволяло четко дифференцировать их от окружающих тканей. Элементы крови в капиллярах не определялись. Через сутки после воздействия со стороны моделируемого процесса, наряду с расширением капилляров, наблюдалось возрастание активности щелочной фосфатазы в стенках сосудов, а также появление в просвете сосудов единичных форменных элементов крови. Через двое суток после воздействия (рис. 2) активность фермента продолжала оставаться высокой, количество форменных элементов крови в просвете микрососудов возрастало, возникал сладж-синдром. Через трое, и, особенно, четверо суток после воздействия стенки сосудов становились «двойными» за счет выявления парасосудистого пространства, что свидетельствовало о присоединении отека в области сосудистой полоски (рис 2с). Активность щелочной фосфатазы в стенках капилляров оставалась высокой. На пятые сутки после воздействия основной особенностью сосудистой полоски было значительное падение активности фермента в стенках ее сосудов. К восьмым суткам наблюдалась нормализация активности щелочной фосфатазы и состояния парасосудистых тканей, приближение этих параметров к контрольным значениям.

На стороне, противоположной воздействию, через сутки активность щелочной фосфатазы в стенках капилляров была чуть выше нормальной, в просвете капилляров содержались единичные форменные элементы крови. В последующем, на протяжении всего времени исследования, капилляры сосудистой полоски были пустыми. На четвертые сутки после воздействия появились признаки отека сосудистой полоски в виде выявления парасосудистого пространства, но эта реакция была менее выраженной, чем со стороны воздействия и обнаруживалась на препаратах только одного срока. На пятые сутки после воздействия активность щелочной фосфатазы в стенках капилляров падала.

Стенки сосудов сливались на препаратах с клетками, составляющими основу сосудистой полоски. Через восемь суток после воздействия активность фермента и состояние парасосудистых тканей соответствовала контрольным препаратам.

В литературе имеются единичные экспериментальные исследования микроциркуляторных изменений в сосудистой полоске при эндолимфатическом гидропсе, вызываемом каутеризацией эндолимфатического мешка нитратом серебра [12], то есть, при необратимом гидропсе. В этих исследованиях отмечены микроциркуляторные нарушения в сосудистой полоске, что делает внутреннее ухо более ранимым при неблагоприятных внешних воздействиях. Помимо этого, в исследовании сосудистой полоски, которое проводилось на секционном материале, полученном от лиц, прижизненно страдавших БМ [15], отмечены признаки атрофии сосудистой полоски, более выраженные в апикальном завитке улитки, достоверно превосходящие изменения в контрольной группе.

Преимуществом используемого нами способа моделирования ЭГ является его обратимость, что максимально приближает экспериментальную модель к клиническому течению ранней стадии БМ. В основу модели положено неинвазивное воздействие холодом в проекции позвоночной артерии. Холодовое воздействие вызывает вазомоторные нарушения в бассейне позвоночной артерии, в том числе, в лабиринтной артерии.

Гистологическое исследование височных костей крыс в разные сроки после холодового воздействия показало, что гидропические изменения во внутреннем ухе появляются уже через сутки после воздействия, достигают своего максимума на 4 сутки и регрессируют к 8 суткам.

Выраженность гидропических изменений четко коррелирует с тяжестью поражения сосудов сосудистой полоски, которые достигают своего максимума в те же сроки, что и ЭГ – на четвертые

сутки эксперимента. Аналогичная зависимость прослеживается и в регрессе патологических изменений в перепончатом лабиринте и в сосудистой полоске, что доказывает их тесную патогенетическую связь.

Следует отметить, что аналогичные, но гораздо менее выраженные изменения в лабиринте, появляются и на стороне, противоположной воздействию. Это согласуется с данными и наличием субклинических изменений возбудимости лабиринта в интактном ухе при односторонней форме БМ [16].

Вопрос о первичности сосудистых или гидропических изменений все еще дискутируется. С одной стороны, данные классического посмертного электронно-микроскопического исследования лабиринтов больных БМ позволили предполагать, что атрофия сосудистой полоски является результатом длительно существующего ЭГ [17]. С другой стороны, наличие регуляторных систем транспорта электролитов и жидкости в сосудистой полоске [18], а также способность микроциркуляторных нарушений в сосудистой полоске вызывать атрофию сосудов [19] позволяет предположить первичность сосудистых нарушений по отношению к ЭГ. Необходимо дальнейшие исследования соотношения различных факторов, способствующих возникновению ЭГ, для принятия клинических решений и определения терапевтических мишеней.

#### **Выводы.**

Экспериментальный обратимый эндолимфатический гидропс достигает своего максимума на 4 сутки после локального холодового воздействия с последующим регрессом морфологических проявлений.

В сосудистой полоске наблюдается микроциркуляторные нарушения в виде расширения капилляров, сладж-синдрома, отека парасосудистых тканей.

Выраженность микроциркуляторных нарушений в сосудистой полоске коррелирует по срокам с морфологическими проявлениями гидропса, достигая максимума на 4 сутки после воздействия.

***Прозрачность исследования.** Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Исследование одобрено этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета.*

***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. Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Левина Ю.В. Болезнь Меньера: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение // *Consilium Medicum*. – 2016. – Т. 18, №3. – С.107-116. [Palchun VT, Guseva AL, Levina YV. Bolezni Men'era: epidemiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie [Meniere's disease: epidemiology, etiology, diagnostics, management]. *Consilium Medicum* [Consilium Medicum]. 2016; 18 (3): 107–116. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753\_2016.3.107-116
2. Бойко Н.В., Кунельская Н.Л. Современные проблемы болезни Меньера // *Вестник оториноларингологии*. – 2016. – Т. 81, № 5. – С. 89-93. [Boiko NV, Kunel'skaya NL. Sovremennye problemy bolezni Men'era [The current problems related to Meniere's disease]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2016; 81(5): 89-93. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/otorino201681589-93
3. Бойко Н.В. Головокружение в практике врача // *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. – 2005. – Т. 105, № 1. – С.74-77. [Boiko NV. Golovokruzhenie v praktike vracha [Vertigo in medical practice]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. [SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2005; 105 (1): 74-77. (In Russ.)].
4. Бойко Н.В., Кунельская Н.Л. Феномен мобильного третьего окна // *Вестник оториноларингологии*. – 2016. – Т. 81, № 3. – С.69-74. [Boiko NV, Kunel'skaya NL. Fenomen mobil'nogo tret'ego okna [The phenomenon of mobile third window]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2016; 81(3): 69-74. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/otorino201681369-74
5. Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Чистов С.Д. Особенности поражения вестибулярной функции при болезни Меньера // *Вестник оториноларингологии*. – 2018. – Т.83, № 1. – С.23-26. [Pal'chun VT, Guseva AL, Chistov SD. Osobennosti porazheniya vestibulyarnoi funktsii pri bolezni Men'era [The peculiar features of vestibular function disorders associated with Meniere's disease]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2018; 83(1): 23-26. (In Russ.)]. DOI:10.17116/otorino201883123-26
6. Кутлубаев М.А., Пальчун В.Т., Савельева Е.Е., Гусева А.Л. Сосудистые механизмы в развитии болезни Меньера // *Вестник оториноларингологии*. – 2019. – Т. 84, № 2. – С.70-77. [Kutlubaev MA, Pal'chun VT, Savel'eva EE, Guseva AL. Sosudistye mekhanizmy v razvitií bolezni Men'era [Vascular mechanisms in Meniere's disease]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2019; 84 (2): 70-77. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/otorino20198402170
7. Harris JP, Nguyen QT. Meniere's disease: 150 years and still elusive. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010; 43 (5): 13-14. DOI: 10.1016/j.otc.2010.05.011
8. Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Ménière's disease: cause, consequence, or epiphenomenon? *Otol Neurotol*. 2013; 34 (7): 1210-1214. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31829e83df
9. Johns JD, Adadey SM, Hoa M. The role of the stria vascularis in neglected otologic disease. *Hear Res*. 2023; 428: 108682. DOI: 10.1016/j.heares.2022.108682
10. Samaha NL, Almasri MM, Johns JD, Hoa M. Hearing restoration and the stria vascularis: evidence for the role of the immune system in hearing restoration. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 29 (5): 373-384. DOI: 10.1097/MO0.0000000000000738
11. Kakigi A, Okada T, Takeda T, et al. Endocytosis of CF in marginal cells of stria vascularis regulated by ROCK and MLCK signaling cascade, but not G-proteins. *Auris Nasus Larynx*. 2019; 46 (5): 790–796. DOI: 10.1016/j.anl.2019.01.007
12. Masutani H, Nakai Y, Kato A. Microvascular disorder of the stria vascularis in endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1995; 519: 74-77. DOI: 10.3109/00016489509121874
13. Jiang L-y, Chen XX, He J, Chen H. Effects of electroacupuncture on cochlear morphology and expression of aquaporins in rats with AVP-induced endolymphatic hydrops. *World Journal of Acupuncture*. 2019; 29 (1): 55–62. DOI: 10.1016/j.wjam.2019.03.002
14. Киселев В.В., Помухина А.Н. Морфологическая характеристика переходящего эндолимфатического гидропса // – 1989. - № 5. – С.30. [Kiselev VV, Pomukhina AN. 2016. – Т. 81, № 5. – С. 89-93. [Boiko NV, Kunel'skaya NL. Sovremennye problemy bolezni Men'era [The current problems related to Meniere's disease]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2016; 81(5): 89-93. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/otorino201681589-93

- Morfologicheskaya kharakteristika prekhodyashchego endolimfaticeskogo gidropsa [Morphological characteristics of the transient endolymphatic hydrops]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 1989; 5: 30. (In Russ.).
15. Masutani H, Takahashi H, Sando I. Stria vascularis in Meniere's disease: a quantitative histopathological study. *Auris Nasus Larynx* (Tokyo). 1992; 19 (3): 145-152. DOI: 10.1016/s0385-8146(12)80034-4
16. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Зеликович Е.И., и др. Клинико-диагностические критерии и дифференциальная диагностика при первой и второй стадиях развития болезни Меньера: современный взгляд на проблему // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86. - № 5. – С.4–11. [Kryukov AI, Kunelskaya NL, Zelikovich EI, et al. Kliniko-diagnosticheskie kriterii i differentsial'naya diagnostika pri pervoi i vtoroi stadiyakh razvitiya bolezni Men'era: sovremennyy vzglyad na problemu [Clinical and diagnostic criteria and differential diagnosis in the first and second stages of the development of Ménière's disease - a modern view of the problem]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2021; 86 (5): 4–11. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/otorino2021860514
17. Kimura RS, Schuknecht HF. The ultrastructure of the human stria vascularis: Part II. *Acta Otolaryngol* (Stockh). 1970; 70 (5-6): 301-318. DOI: 10.3109/00016487009181891
18. Takeda T, Taguchi D. Aquaporins as potential drug targets for Meniere's disease and its related diseases. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; 190: 171-184. DOI: 10.1007/978-3-540-79885-98
19. Takeda T, Takeda S, Kakigi A. A possible mechanism of the formation of endolymphatic hydrops and its associated inner ear disorders. *Auris Nasus Larynx*. 2020; 47 (1): 25-41. DOI: 10.1016/j.anl.2019.09.005

## В ГОД ПАМЯТИ СТАНИСЛАВА ИОСОФАТОВИЧА ЗАЛЕСКОГО – ОРДИНАРНОГО ПРОФЕССОРА, ВРАЧА-УЧЁНОГО, РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ДЕЯТЕЛЯ

**ПЕРЕДЕРИНА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5882-7946; Scopus ID: 6508085700; канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры химии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: perederina.irina@yandex.ru

**БАКУШИНА СОФИЯ АНДРЕЕВНА**, ORCID ID: 0009-0007-5416-5635; студент ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: bakushina\_sofiya@mail.ru

**ТВЕРЯКОВА ЕЛЕНА НИКИТИЧНА**, ORCID ID: 0000-0001-9268-0629; Scopus ID: 10045494100; канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры химии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: e.tveryakova@mail.ru

**МИРОШНИЧЕНКО ЮЛИЯ ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-4208-0304; Scopus ID: 6507111324; канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры химии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2; доцент отделения химической инженерии, инженерной школы природных ресурсов, ФГАУ ВО «Томский политехнический университет», 634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30.

E-mail: myu42@yandex.ru

**ЗЫКОВА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1973-8983; Scopus ID: 56091887800; доктор фарм. наук, профессор, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Сибирского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: huminolog@mail.ru

**Реферат. Введение.** В год празднования 165-летнего юбилея ординарного профессора Станислава Иосифовича Залеского сбор и структурирование материала о его научных открытиях, государственных и общественных преобразованиях позволяет с благодарностью оценить его вклад в развитие Сибири и Российского государства в целом. **Цель исследования** – оценка значимости деятельности С.И. Залеского для развития медицины, химии, бальнеологии, гидрологии, общественной жизни государства и для формирования новых подходов в преподавании химии. **Материалы и методы.** В процессе написания статьи использовали, в первую очередь, теоретический анализ текста лекций, речей, диссертации, исторических статей и публикации в альбоме биографий. Представляем вашему вниманию деятельность профессора в период с 50-х по 90-е годы XIX века. **Результаты и их обсуждение.** Работа с научными материалами С.И. Залеского позволяет оценить его вклад в различные сферы науки. Получив медицинское образование и имея немалый успех в изучении анатомии, он прошел путь от врача к химику и преуспел в этой области. Работа на пересечении наук позволила Залескому впервые выделить ферритин, связать распространение холеры и водоснабжение населённых пунктов и сделать еще много важных выводов. Ученый, бесконечно преданный своей родной польской земле, заложил основы изучения и преподавания химии в Сибири, предложив принцип профилизации. Он описывал значение физиологической, патологической, фармацевтической, геологической химии. Изучал микро- и макрохимические реакции на железе в биосредах. Содействовал открытию судебно-криминалистических и санитарных учреждений в Томске. Положил основание для изучения физиографии Сибири в бальнеологическом и гидролого-химическом отношении. Организовывал научные экспедиции совместно со студентами, в ходе которых был проведен химико-геологический и климатический анализ местных озер. **Выводы.** В результате выполнения теоретического анализа и структурирования материала удалось оценить особенный вклад профессора С.И. Залеского в развитие разных областей науки.

**Ключевые слова:** история медицины, ферритин, бальнеология, курортология, химико-геологический анализ.

**Для ссылки:** Передерина И.А., Бакушина С.А., Тверякова Е.Н., и др. В год памяти Станислава Иосифовича Залеского – ординарного профессора, врача-учёного, российского государственного деятеля // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.133–138. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).133-138.

## IN THE MEMORIAL YEAR OF STANISLAV I. ZALESKY, ORDINARY PROFESSOR, MEDICAL SCIENTIST, AND RUSSIAN STATESMAN

**PEREDERINA IRINA A.**, ORCID ID: 0000-0002-5882-7946; Scopus ID: 6508085700; Cand. sc. chem., Associate Professor, Department of Chemistry, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Trakt, 634050 Tomsk, Russia.

E-mail: perederina.irina@yandex.ru

**BAKUSHINA SOFIA A.**, ORCID ID: 0009-0007-5416-5635; Student, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Trakt, 634050 Tomsk, Russia. E-mail: bakushina\_sofiya@mail.ru

**TVERYAKOVA ELENA N.**, ORCID ID: 0000-0001-9268-0629; Scopus ID: 10045494100; Cand. sc. chem., Associate Professor at the Department of Chemistry, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Trakt, 634050 Tomsk, Russia.

E-mail: e.tveryakova@mail.ru

**MIROSHNICHENKO YULIA YU.**, ORCID ID: 0000-0003-4208-0304; Scopus ID: 6507111324; Cand. sc. chem., Associate Professor, Department of Chemistry, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Trakt, 634050 Tomsk, Russia; Associate Professor, Department of Chemical Engineering, School of Natural Resources Engineering, Tomsk Polytechnic University, 30 Lenin Ave., 634050 Tomsk, Russia. E-mail: myy42@yandex.ru

**ZYKOVA MARIA V.**, ORCID ID: 0000-0002-1973-8983; Scopus ID: 56091887800; Dr. sc. pharm., Professor, Senior Researcher at the Central Research Laboratory and Head of the Department of Chemistry, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Trakt, 634050 Tomsk, Russia. E-mail: huminolog@mail.ru

**Abstract. Introduction.** In the year of the 165<sup>th</sup> anniversary of Ordinary Professor Stanislav I. Zalesky, collecting and structuring the materials about his scientific discoveries and his public and social reforms allow us to thankfully and highly appreciate his contribution to the development of Siberia and the Russian state as whole. **Aim** of the study is to estimate S. I. Zalesky's importance for the progress of the medicine, chemistry, balneology, hydrology, and public life of the state and for the development of new approaches in teaching chemistry. **Materials and Methods.** In preparing this paper, we used the theoretical text analysis of lectures, speeches, dissertations, historical articles, and publications in the album of biographies. We present the analysis of the professor's activities within the period of 1850-1890s. **Results and Discussion.** Working with Professor S. I. Zalesky's research materials allows us to evaluate his contribution to various areas of science. Having got medical background and achieved considerable successes in studying anatomy, he worked his scientific way from a physician through a chemical scientist and made a great progress in this area. His interdisciplinary activities allowed Zalesky to be first to isolate ferritin, to discover the linkage between the spread of cholera and the water supply to populated areas, and to make much more important conclusions. Организовывал научные экспедиции совместно со студентами, в ходе которых был проведен химико-геологический и климатический анализ местных озер. Being a scientist eternally committed to his native Polish land, he established the fundamentals of studying and teaching chemistry in Siberia, having proposed the principle of profiling. He defined the importance of physiological, pathological, pharmaceutical, and geological chemistry. He studied micro- and macro-chemical reactions to iron in biological media, contributed to opening forensic institutions in Tomsk, initiated the studies of physiography of Siberia in terms of balneology, hydrology, and chemistry. Together with his students, he arranged research expeditions where they performed the chemical, geological, and climatic analyses of local lakes. **Conclusions.** Based on the theoretical analysis and structurization of materials available, we could evaluate the special contributions made by Professor S. I. Zalesky to the development of various areas of science.

**Keywords:** history of medicine, ferritin, balneology, geochemical analysis.

**For reference:** Perederina IA, Bakushina SA, Tveryakova EN, et al. In the memorial year of Stanislav I. Zalesky, ordinary professor, medical scientist, and Russian statesman. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 133-138. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).133-138.

**Введение.** В 2023 году исполняется 165 лет со дня рождения и 100 лет со дня смерти врача, химика, бальнеолога, гидролога, курортолога, педагога, государственника и общественного деятеля профессора С.И. Залеского. Оценывая деятельность Залеского с высоты времени, становится очевидным многообразие областей научных знаний, в которых ученый оставил свой след. Гениальный исследователь, талантливый человек и выдающийся педагог не останавливался на достигнутом в одной области, всегда двигался вперед и принес реальную пользу науке и обществу в целом.

**Цель исследования.** Показать роль С.И. Залеского в развитии медицины, химии, государственных и общественных преобразованиях, а также в формировании принципиально нового подхода к изучению химии на медицинских факультетах.

**Материал и методы.** Исследование осуществлялось на основе теоретического анализа текста лекций, диссертации и других научных работ С.И. Залеского, записей в исторических статьях о развитии кафедры химии Томского государственного университета и Сибирского государственного медицинского университета, а также литературы по истории медицины.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение материалов, описывающих жизненный путь и научные достижения Станислава Иосифовича Залеского, позволяет констатировать влияние его деятельности на развитие медицины, химии, бальнеологии, гидрологии, курортологии. Кроме того ученый заложил основы изучения химического знания за Уралом и

предложил новую методику преподавания химии студентам медицинских факультетов.

Степан (Станислав) Иосифович (Иосифатович/Осипович) Залеский (Залеский) родился 22 июля (3 августа) 1858 года в Варшаве в семье главного экспедитора Варшавско-Венской железной дороги и дочери генерал-лейтенанта. Сначала Залеский учился на дому, а в 1872 году был принят в 5 класс Варшавской VI гимназии, которую окончил в 1876 году [1].

По окончании гимназии он поступил на медицинский факультет Варшавского университета, где был выдающимся студентом, дважды получая научные награды за свои работы. На пятом году обучения получил премию Варшавского медицинского общества, исполнял обязанности помощника в хирургической клинике. В 1880 году награжден золотой медалью за работу «Проверка Боннетовских опытов на суставах тазобедренном и коленном», опубликованную впоследствии на русском языке. На старших курсах выполнял обязанности помощника прозектора описательной и топографической анатомии, вел практические занятия, занимался изготовлением препаратов по артрологии и артропатологии. Некоторые из них были переданы в анатомический институт Варшавского университета.

Окончил курс в 1881 году, сдал экзамен на доктора медицины и получил степень лекаря *eximia cum laude* (с особой похвалой). В 1882 году под руководством профессора М.Д. Чаусова прошел стажировку в качестве прозектора. В это время он получил два предложения: одно из Кракова, где его хотели нанять

на кафедру анатомии Ягеллонского университета, а второе от профессора И.А. Ефремовского, видевшего его ассистентом в хирургической клинике при Петербургской медико-хирургической академии. Залеского увлекла химия и естествознание, поэтому он отклонил оба предложения, а для изучения химии отправился в Дерптский университет (г. Тарту) [2].

В 1882-1886 гг. изучал тайны химии под руководством профессора К.Э. Шмидта, специалиста по общей и биологической химии, и И.Т. Лемберга, преподававшего минеральную химию, аналитическую химию и химическую геологию. Посещал занятия физиолога профессора Г. фон Бунге по физиологической и патологической химии, физика и физиолога профессора А.И. фон Эттингена и метеоролога И.К. Вейрауха по метеорологии и физической географии. Также посещал теоретический и практический курс философских наук под руководством профессора Тейхмюллера.

В конце 1885 г. единогласно избран Дерптским ветеринарным институтом на доцентуру физиологической химии, а также климатологии и минералогии. Независимо от этого руководил занятиями студентов по аналитической химии в устроенной им и оборудованной лаборатории, а два года спустя получил место институтского врача. В 1886 защитил диссертацию «Исследования над печенью. I. Железо печени» [3], за которую удостоен степени доктора медицины. Работу Станислав Иосифович посвятил Г. фон Бунге, своему учителю, который пользовался бесконечным уважением Залеского и был его вдохновителем. В диссертации Залеский подошел к открытию ферритина, впервые выделив его и поняв, что обнаруженное соединение не является гематогеном. В работах [4,5] Залеский описал количественное выделение железа из «живого организма» и особую роль отвел печени, доказав, что железо связано сильным химическим сродством с многочисленными белковыми веществами. В 1888 году опубликовал статью «О нецелесообразности серебряных трахеотомических канюль». Работа связана с изучением болезни германского императора Фридриха, переведена на многие языки и удостоена внимания и благодарности берлинского двора.

В 1886 году была опубликована уникальная книга «Детская беседа» о первой медицинской помощи.

В 1888 году вместе с профессором П.А. Висковатовым принял участие в основании в Дерпте научно-литературного общества и был избран председателем научного отдела. В этом обществе сделал два сообщения: 1) «О культурном значении научных обществ» и 2) «О связи между гением и умопомешательством» [6].

1 июля 1888 г. назначен ординарным профессором общей и медицинской химии Императорского Томского университета. Имея за плечами уже достаточный научный опыт, именно здесь укрепился в своем становлении как химика. Прибыл в Томск в возрасте 30 лет, вместе с ним в Сибирь последовала его жена Ядвига Феликсовна (в девичестве Ивановская), с которой они поженились в 1888 году сразу после окончания Ядвигой Феликсовной Варшавской консерватории [7].

В первой лекции «Значение химии для культуры и человечества. Метод её преподавания», прочитанной в стенах Томского университета 30 сентября 1888 года для студентов медицинского факультета [8], Степан Иосифович говорил о значении химии для развития научного знания и практического ее применения. Помимо органической, минеральной, общей и аналитической химии, он выделяет физиологическую химию, «предметом изысканий» которой является «постоянный метаморфоз» - обмен веществ в растительных и животных организмах; патологическую химию, изучающую «ненормальные, болезненные отправления животных и растительных организмов» (изменения в обмене веществ при патологических состояниях); космическую химию, которая, по его словам, «играет в среде неодушевленной природы роль, аналогичную роли физиологической в среде одушевленной природы»; земледельческую химию, применяемую в сельском хозяйстве; технологию, используемую в заводской промышленности; микрохимию, позволяющую «задаваться столь кардинальным физиологическим вопросом, как распределение железа в тканях животных и растительных организмов»; фармацевтическую химию или фармацию, используемую при приготовлении лекарств и «знакомящую нас с правилами и предписаниями для приготовления этих средств и нередко наводящую на путь открытия совершенно новых лекарств»; медицинскую химию, «применяемую и необходимую для каждого практического врача при исполнении его обязанностей».

С.И. Залеский говорит: «Медицинская химия заключает в себе всего понемногу из области фармакологии, или науки о действии лекарственных средств на организм, и из токсикологии, или науки о действии ядов, и из диететики, или науки о правильном подборе условий жизни для нормального организма, и из бальнеологии, или науки о составе минеральных вод и, наконец, из физиологической и патологической химии, ибо у кровати больного надо быть приготовленным на всевозможные роды химизма, не представляющие связного целого; но тем не менее ближайшую цель её и задачу составляет применение химических познаний для целей диагностики, или распознавания болезней».

Степан Иосифович признает два пути преподавания химии как науки, «составляющей звено для достижения другой»: как законченное целое, без обращения внимание на все прочее, к чему она ведет, или же «считая ее лишь одной ступенью для достижения следующей». Залеский говорит, что «будущие врачи в особенности принуждены изучать химию не для ней самой, а для дальнейшей своей практической деятельности», поэтому «химия является для них средством, а не целью». Он отдает предпочтение так называемому «эволюционному методу изложения», выделению из всей области химических наук всего необходимого для будущей врачебной деятельности, при этом соблюдая и общеобразовательное значение науки, но оно должно «служить вторым показанием в преподавании, первым же — дать возможность успешно и целесообразно применять у кровати

большого фактические, незыблемые данные современной химии».

На долю Залеского выпало устройство и обслуживание в только что открытом университете химического кабинета вместе с лабораторией, приспособленной для преподавания всех отраслей химии. За шесть лет пребывания в Томске ему приходилось читать курсы неорганической, органической и физиологической химии, а также руководить практическими занятиями по качественному и количественному химическому анализу и медико-химическим исследованиям [9, 10].

На него также неоднократно возлагались обязанности по судебной-химической экспертизе и по разным медико-санитарным и гигиеническим исследованиям, имеющим общественное значение. В первой лекции Залеский говорил: «Не сомневаемся, что городская дума первого по культуре города Сибири – Томска вскоре позаботится о том, чтобы и здесь была устроена особая санитарно-химическая станция, цель и задача которой состояли бы в улучшении гигиенических условий города и его жителей». Степан Иосифович содействовал открытию судебно-криминалистических и санитарных учреждений по очистке воды в Томске.

В то время научные интересы Залеского были сосредоточены, помимо химии, все больше и больше на физиологии Сибири и бальнеологии. Он проник в гидрологическую сеть Барабинской степи в Томской губернии. Проявив умение организовывать полевые исследования, он предпринял несколько научных экспедиций в Сибирь, привлекая к участию в них студентов, таким образом, положил в 1889 г. основание систематическому изучению физиографии Сибири в гидролого-химическом и бальнеологическом отношении. Он первым провел химико-геологический и климатический анализ многих озер, таких как: Инголь (1891-1892, при материальной поддержке томского купца А.Е. Кухтерина), Шири (1892, по заказу Министерства государственных благ), Шушета, Чаны, Кулуд, Тагарское и Карачинское [11].

Летом 1893 года отправился в командировку по предложению Томского губернатора, в которой исследовал вопросы качества воды в землях Западной Сибири, активно заселяемых европейско-российскими переселенцами, особенности взаимоотношений между старожилами и новосёлами, пришел к выводам о пригодности заселяемых земель, а также выдвинул предложения о том, как улучшить условия жизни населения в этих районах.

В отчете о командировке Залеский пишет о необходимости введения агрономии, хотя бы в самом ограниченном объеме, для формирования среди переселенцев представлений о «своеобразных условиях своей новой родины» для повышения эффективности обработки земель. Было выдвинуто предложение о создании образцовых ферм, земледельческих училищ, введении должности губернских агрономов. Кроме того, он отмечает связь вопроса урегулирования общественной жизни между новосёлами и сибирскими старожилами с вопросом правильного водоснабжения новых переселенческих участков. Для формирования нормальных

взаимоотношений Залеский предлагает введение «генерального размежевания земли и справедливой и целесообразной парцелляции» [12].

Служение одновременно и медицине, и химии в государственном масштабе, проведение бальнеохимических исследований во время эпидемии холеры помогли Залескому прийти к выводам о том, что холера заносится на Сибирские территории переселенцами, а ведущая роль в распространении холеры отводится проточной воде. Это натолкнуло Степана Иосифовича на мысль о переменах в сфере водоснабжения не только исследуемых земель, но и всех вообще сибирских селений: «Каждому домохозяйину следует всячески внушать необходимость иметь свой собственный источник подземной, силами природы хорошо профильтрованной воды».

Во время пребывания в Томске вместе с супругой, которая, по словам путешественника Павла Сапеги, «говорит на языках и является прекрасной пианисткой, а при всем этом очень доброй и талантливой личностью», они оказывали помощь в польской среде, способствуя одновременно возрождению культурной и художественной жизни города. Жена преподавала в музыкальных классах города, стояла у истоков создания в Томске отделения Императорского музыкального общества и была одной из первых его председателей. Ядвига Феликсовна часто гастролировала дуэтом с первым ректором Томского университета физиком Н.А. Гезехусом. Она также активно помогала в местном католическом благотворительном обществе. В декабре 1893 года, незадолго до отъезда из Томска, организовала с учениками благотворительный концерт, доход от которого составил 600 рублей и был передан польской общине Томска [13].

В 1893 году кафедра общей и медицинской химии была разделена на две единицы. Затем Залеский занял кафедру медицинской химии. С Томским университетом он был связан до 1 июня 1894 года. По воспоминаниям врача и антрополога Ю. Талько-Гринцевича Залеский был вынужден уйти в отставку в связи с возникшим недопониманием в отношениях с попечителем Западно-Сибирского учебного округа профессором В.М. Флоринским [14, 15].

**Выводы.** В томский период деятельности С.И. Залеского, ученый-врач, ученый-химик, общественный деятель становится личностью с государственным мышлением, принесшей огромный вклад в развитие Сибири и Российской империи [16].

Труды С.И. Залеского помогают осмыслить металл-лигандные равновесия в организме и их роль в поддержании гомеостаза, а также значение бальнеологии в поддержании здоровья живого организма с позиций современной термодинамики.

Тексты его диссертации и других научных работ определили вектор исследования конкретной области науки – химии, которого кафедра химии Сибирского государственного медицинского университета придерживается и в современное время.

**Прозрачность исследования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного задания Министерства здравоохранения РФ (№056-00071-22-02). Авторы несут полную

ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы подготовленной статьи принимали участие в разработке концепции и дизайна теоретического исследования. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. За подготовленный материал авторы не получали гонорар.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Профессора Томского университета. Библиографический словарь (1888 – 1917): ред. С.Ф. Фоминых. Т. 1. – Томск: Томский государственный университет, 1996. – 288 с. [Professora Tomskogo universiteta. Bibliograficheskiy slovar' (1888 – 1917): red. Fominyh SF. T. 1 [Professors of Tomsk University. Bibliographic Dictionary (1888 – 1917): Fominyh SF ed. V. 1]. Tomsk: Tomskij gosudarstvennyy universitet [Tomsk: Tomsk State University]. 1996; 288 p. (In Russ.)].
2. Фоминых С.Ф., Некрылов С.А., Грибовский М.В. и др. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета – Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета (1878-2013): биографический словарь. – Томск: Издательство Томского университета, 2013. – Т.1. – 488 с. [Fominyh SF, Nekrylov SA, Gribovskiy MV, et al. Professora medicinskogo fakul'teta Imperatorskogo (gosudarstvennogo) Tomskogo universiteta – Tomskogo medicinskogo instituta – Sibirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta (1878-2013): biograficheskiy slovar' [Professors of the Imperial (State) Medical Faculty Tomsk University - Tomsk Medical Institute - Siberian State Medical University (1878-2013): Biographical dictionary]. Tomsk: Tomskij gosudarstvennyy universitet [Tomsk: Tomsk State University]. 1996; 288 p. (In Russ.)].
3. Залеский С.И. Исследования над печенью. I. Железо печени: дис. на степ. д-ра мед. С.И. Залеского. – Санкт-Петербург: типография Я. Трея, 1886. – 57 с. [Zaleskiy SI. Issledovaniya nad pechen'yu; I: Zhelezo pecheni: dissertatsiya na stepen' doktora meditsiny S.I. Zaleskog [Liver studies; I: Liver iron: dissertation for the degree of Doctor of Medicine S.I. Zalesky]. Sankt-Peterburg: tipografiya YaTreya [Sankt-Peterburg: printing house of YaTreya]. 1886; 57 p. (In Russ.)].
4. Залеский С.И. К вопросу о выделении желе из животного организма и о количестве этого металла у голодающих животных. – Санкт-Петербург: типография Я. Трея, 1887. – 18 с. [Zaleskiy SI. K voprosu o vydelenii zhele iz zhivotnogo organizma i o kolichestve etogo metalla u golodayushchih zhivotnyh [On the issue of the release of jelly from the animal body and the amount of this metal in starving animals]. Sankt-Peterburg: tipografiya Ya. Treya [Sankt-Peterburg: printing house of Ya Treya]. 1887; 18 p. (In Russ.)]. URL: <https://archive.org/details/b22318525/mode/2up>
5. Залеский С.И. Упрощение макро- и микрохимических реакций на железо. – Томск: типо-литография Михайлова и Макушина, 1889. – 9 с. [Zaleskiy SI. Uproshchenie makro i mikrohimicheskikh reakcij na zhelezo [Simplification of macro- and microchemical reactions to iron]. Tomsk: tipo-litografiya Mihajlova i Makushina [Tomsk: printing house lithography of Mikhailov and Makushin]. 1889; 9 p. (In Russ.)].
6. Афанасьев Н.И. Современники. – Санкт-Петербург: типография А.С. Суворина, 1910. – Т.2. – 492 с. [Afanas'ev NI. Sovremenniki [Contemporaries]. Sankt-Peterburg: tipografiya AS Suvorina [St Petersburg: printing house of AS Suvorin]. 1910; 492 p. (In Russ.)].
7. Вавилов С.П. Музыкальная культура Томска XIX–XXI вв. – Томск: изд-во «Аграф-Пресс», 2020. – Т.2. – 404 с. [Vavilov SP. Muzykal'naya kul'tura Tomska XIX–XXI vv [Musical culture of Tomsk XIX–XXI centuries]. Tomsk: izd-vo «Agraf-Press» [Tomsk: publishing house “Agraf-Press”]. 2020; 404 p. (In Russ.)]. URL: <https://www.elib.tomsk.ru/purl/1-30499/>
8. Залеский С.И. Значение химии для культуры и человечества. Методы ее преподавания. – Томск: типо-литография Михайлова и Макушина, 1888. – 20 с. [Zaleskiy SI. Znachenie himii dlya kul'tury i chelovechestva. Metody ee prepodavaniya [The importance of chemistry for culture and humanity. Methods of teaching it]. Tomsk: tipo-litografiya Mihajlova i Makushina [Tomsk: printing house lithography of Mikhailov and Makushin]. 1888; 20 p. (In Russ.)].
9. Передерина И.А., Галактионова А.С., Тверякова Е.Н. и др. Кафедре химии Сибирского государственного медицинского университета исполняется 130 лет // Сибирское медицинское образование. – 2018. – №6. – С.98–104. [Perederina IA, Galaktionova AS, Tveryakova EN et al. Kafedre himii Sibirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta ispolnyaetsya 130 let [The Department of Chemistry of the Siberian State Medical University is 130 years old]. Sibirskoe medicinskoe obrazovanie [Siberian medical education]. 2018; 6: 98–104. (In Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-98-104
10. Передерина И.А., Галактионова А.С., Тверякова Е.Н. и др. Профессора в 130-летней истории кафедры химии сибирского государственного медицинского университета // Вестник ВГУ. – 2019. – № 3. – С.103–109. [Perederina IA, Galaktionova AS, Tveryakova EN i dr. Professora v 130-letnej istorii kafedry himii sibirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Professors in the 130-year history of the Department of Chemistry of the Siberian State Medical University]. Vestnik VGU [Bulletin of the Voronezh State University]. 2019; 3: 103–109. (In Russ.)]. URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_40604015\\_98787057.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_40604015_98787057.pdf)
11. Залеский С.И. Озеро Инголь: медико-топографо-химическое исследование. – Томск: Типо-Литография В. В. Михайлова и П. И. Макушина, 1891. – 91 с. [Zaleskiy SI. Ozero Ingol': mediko-topografo-himicheskoe issledovanie [Ingol Lake: medical-topographic-chemical study]. Tomsk: tipo-litografiya Mihajlova i Makushina [Tomsk: printing house lithography of Mikhailov and Makushin]. 1891; 91 p. (In Russ.)]. URL: <http://vital.lib.tsu.ru/vital/access/manager/Repository/vtls:000388303>
12. Залеский С.И. Отчет о командировке, состоявшейся летом 1893 г. по предложению господина Томского губернатора: (с картой пройденного пути). – Томск: Томская губернская типография, 1893. – 135 с. [Zaleskiy SI. Otchet o komandirovke, sostoyavsheysya letom 1893 g po predlozheniyu gospodina Tomskogo gubernatora: (s kartoj projdenного пути) [Report on a business trip that took place in the summer of 1893 at the suggestion of Mr Tomsk Governor: (with a map of the way traveled)]. Tomsk: Tomskaya gubernskaya tipografiya [Tomsk: Tomsk Provincial Printing]. 1893; 135 p. (In Russ.)]. URL: <https://www.elib.tomsk.ru/purl/1-12655>
13. Ханевич В.А. Поляки в Томске (XIX–XX вв.): биографии. – Томск: Томский государственный педагогический университет, 2012. – 686 с. [Hanevich VA. Polyaki v Tomске (XIX–XX vv.): biografii [Khanevich VA. Poles in Tomsk (XIX–XX centuries): biographies]. Tomsk: Tomskij gosudarstvennyy pedagogicheskij universitet [Tomsk: Tomsk State Pedagogical University]. 2012; 686 p. (In Russ.)].

14. Степанов А.О., Некрылов С.А. Университетская профессура и чиновничество поздней имперской России: к проблеме отношений (на материалах по истории императорского Томского Университета) // Былые годы. – 2022. – №17 (3). – С. 1301–1312. [Stepanov AO, Nekrylov SA. Universitetskaya professura i chinovnichestvo pozdneimperskoj Rossii: k probleme otnoshenij (na materialah po istorii imperatorskogo Tomskogo Universiteta) [The Relations between the University Professorship and the Bureaucracy in Late Imperial Russia (based on the History of the Imperial Tomsk University)]. Bylye Gody [Bylye Gody]. 2022; 17(3): 1301-1312. (In Russ.)]. DOI: 10.13187/bg.2022.3.1301
15. Фоминых С.Ф., Степнов А.О. Коллективный портрет профессоров императорского Томского Университета в зеркале их взаимоотношений со студенчеством (конец XIX – начало XX в.) // Вестник Томского государственного университета. – 2019. – № 446. – С. 159–169. [Fominyh SF, Stepnov AO. Kollektivnyj portret professorov imperatorskogo Tomskogo Universiteta v zerkale ih vzaimootnoshenij so studenchestvom (konec XIX – nachalo XX v.) [Collective portrait of professors of the Imperial Tomsk University in the mirror of their relationship with students (late XIX – early XX century)]. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta [Bulletin of Tomsk State University]. 2019; 446: 159-169. (In Russ.)]. DOI: 10.17223/15617793/446/20
16. Островский Л.К. Вклад поляков в развитие образования, науки и искусства Западной Сибири на рубеже XIX–XX веков // Интерэкспо Гео-Сибирь. – 2013. – Т.6, № 2. – С.92–97. [Ostrovskij LK. Vklad polyakov v razvitie obrazovaniya, nauki i iskusstva Zapadnoj Sibiri na rubezhe XIX–XX vekov [Contribution of Poles to the development of education, science and art in Western Siberia at the turn of the XIX–XX centuries]. Interekspo Geo-Sibir' [Interexpo Geo-Siberia]. 2013; 2: 92-97. (In Russ.)].

## ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 17, выпуск 1, 2024

*Научно-практический журнал*

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*  
Верстка *М.К. Кузиевой*

Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Дата выхода 23.02.2024  
Усл.печ.л. 16,04. Тираж 300 экз. Заказ 24-1

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен в редакции журнала ООО ММЦ «Современная клиническая медицина»,  
420043, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Вишневского, 57-83  
и напечатан в типографии Orange-K,  
420015, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Галактионова, 14

## THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 17, issue 1, 2024

*Scientific-practical journal*

Edited by authors

Cover's designer – *C.F. Safarova*.  
Page make-up – *M.K. Kuzieva*.

Format 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Release date 23.02.2024  
Conventional printer's sheet 16,04. Circulation – 300 copies. Order 24-1

Free price

Original make-up page is made by Multiprofile Medical Centre «Contemporary clinical medicine» Ltd,  
Tatarstan Republic, 420043 Kazan, Vishnevsky str., 57-83  
and printed by the printing house Orange-K,  
420015, Republic of Tatarstan, Kazan, Galaktionova str., 14

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей, научных работников, на специализированных конференциях и выставках в России, ближнем и дальнем зарубежье.

Электронная версия журнала, состав редакционной коллегии и редакционного совета, а также правила для авторов и рецензентов размещены в свободном доступе на сайтах:

[www.vskmjournal.org](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)

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

Показатель журнала в рейтинге SCIENCE INDEX за 2022 год – 5,040!

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

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

**Импакт-фактор РИНЦ (двухлетний) = 0,774** (по состоянию на 01.02.2024 г.)

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

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

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

**31.00.00 Медицинские науки:**

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

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

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

Редакция журнала проводит рецензирование статей.

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

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

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

ISSN – 2079-553X (On line)

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

Журнал подготовлен для регистрации в Web of Science и PubMed.

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

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

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

Полные тексты статей журнала размещены на сайте:

<http://vskmjournals.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.**