

ISSN 0368-4814 (Print)
ISSN 2587-9359 (Online)

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

KAZAN
MEDICAL JOURNAL

ТОМ
CII

6
2021



Казанский мед. ж., 2021, 102, 6, 801–976

kazanmedjournal.ru

1901 – 2021

ООО «Эко-Вектор»
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

«Казанский медицинский журнал» — рецензируемое научно-практическое издание, предназначенное для специалистов, работающих в сфере клинической медицины и биомедицинской науки: практикующих врачей, сотрудников научно-исследовательских учреждений, преподавателей и студентов медицинских высших учебных заведений, ординаторов и аспирантов, интересующихся перспективными направлениями отечественной и зарубежной медицины.

Миссия журнала — знакомство читателей с достижениями отечественной и зарубежной биомедицинской науки, представление современных клинических рекомендаций, создание профессиональной площадки для научной дискуссии, обмена опытом и публикации результатов собственных исследований в области клинической и фундаментальной медицины.

Главный редактор — проф. А.У. Зиганшин (Казань)

Заместители главного редактора

Проф. Н.Р. Хасанов (Казань); проф. Ч.Х.В. Хойл (Линкольн, Великобритания)

Редакционная коллегия

Проф. В.Ю. Альбицкий (Москва); проф., акад. РАН Н.Х. Амиров (Казань); проф., акад. РАН С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург); проф. А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан); проф., чл.-корр. АН РТ С.В. Бойчук; проф. П.Д. Брежестовский (Марсель, Франция); проф. Ю.Т. Волков (Дублин, Ирландия); проф. акад. АН РТ А.С. Галявич (Казань); проф. Р.А. Гинниатуллин (Куопио, Финляндия); доц. А.Р. Госманов (Олбани, США); проф. Р.Р. Исламов (Казань); проф. чл.-корр. АН РТ А.П. Киясов (Казань); проф. Р.И. Литвинов (Филадельфия, США); проф. Ж. Массард (Страсбург, Франция); проф. И.Г. Мустафин (Казань); проф., чл.-корр. АН РТ А.С. Созинов (Казань); проф. Е.М. Тансей (Лондон, Великобритания); проф. И.Ф. Фаткуллин (Казань); проф. Л.М. Фатхутдинова (Казань); проф., акад. РАН Р.У. Хабриев (Москва); проф. чл.-корр. РАН Р.Ш. Хасанов (Казань); проф. В.В. Хуторянский (Рединг, Великобритания)

Редакция

Заведующая редакцией — Лилия Тимуровна Вагизова; научный редактор — проф. Марина Элисовна Гурылёва; литературный редактор — Ирина Вадимовна Кислицына; переводчик — Азат Исакович Габдрахманов; веб-редактор и компьютерная верстка — Айдар Илкамович Нагимов; бухгалтер — Бибинур Агълямовна Вагизова

VOLUME
102

Issued since 1901
Published bimonthly

KAZAN MEDICAL JOURNAL

No.6
November–
December
2021

Eco-Vector
KAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Kazan Medical Journal is a peer-reviewed journal for clinicians and medical scientists, practicing physicians, researchers, teachers and students of medical schools, residents and PhD students interested in perspective trends in Russian and international medicine.

Missions of the Journal are to spread the achievements of Russian and international biomedical sciences, to present up-to-date clinical recommendations, to provide a platform for a scientific discussion, experience sharing and publication of original researches in clinical and fundamental medicine.

Editor-in-Chief — Prof. Ayrat U. Ziganshin (Kazan, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

Prof. Niyaz R. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Charles H.V. Hoyle (Lincoln, UK)

Editorial board

Prof. Valeriy Yu. Al'bitskiy (Moscow, Russia); Prof. Nail Kh. Amirov (Kazan, Russia); Prof. Sergey F. Bagnenko (Saint Petersburg, Russia); Prof. Adil' B. Bakhshaliev (Baku, Azerbaijan); Prof. Petr D. Bregestovski (Marseille, France); Prof. Ildar F. Fatkullin (Kazan, Russia); Prof. Liliya M. Fatkhutdinova (Kazan, Russia); Prof. Albert S. Galyavich (Kazan, Russia); Prof. Rashid A. Giniatullin (Kuopio, Finland); Acc. Prof. Aidar R. Gosmanov (Albany, USA); Prof. Rustem R. Islamov (Kazan, Russia); Prof. Andrey P. Kiyasov (Kazan, Russia); Prof. Ramil U. Khabriev (Moscow, Russia); Prof. Rustem Sh. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Vitaliy V. Khutoryanskiy (Reading, UK); Prof. Rustem I. Litvinov (Philadelphia, USA); Prof. Gilbert Massard (Strasbourg, France); Prof. Il'shat G. Mustafin (Kazan, Russia); Prof. Alexey S. Sozinov (Kazan, Russia); Prof. Elizabeth M. Tansey (London, UK); Prof. Yuriy T. Volkov (Dublin, Ireland)

Editorial Office

Liliya T. Vagizova — Managing Editor; Marina E. Guryleva — Scientific Editor; Irina V. Kislitsyna — Copyediting and Proofreading; Azat I. Gabdrakhmanov — Translator; Aydar I. Nagimov — Web- and layout Editor; Bibinur A. Vagizova — Accountant

Subscription is available at the editorial office.
Editorial office: 49 Butlerova ul., Kazan, Russia
Tel.: +7 843 236-77-15
E-mail: kazmedj@mail.ru
Website: kazanmedjournal.ru

Publisher: Eco-Vector

Publisher office: 3A Aptekarskiy pereulok, office 1H, Saint-Petersburg, 191186, Russia

ОГЛАВЛЕНИЕ

Теоретическая и клиническая медицина

Качнов В.А., Крюков Е.В., Колюбаева С.Н., Кутелев Г.Г., Тиренко В.В. (г. Санкт-Петербург) Полиморфизмы генов, ассоциированные с нарушением липидного обмена у людей молодого возраста с риском внезапной сердечной смерти	805
Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М.В. (г. Чита) Некоторые показатели дисфункции левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от уровня матриксных металлопротеиназ и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа	815
Нора С.А., Архипов Г.С., Архипова Е.И., Никитина Н.Н., Буйкин С.В. (г. Великий Новгород) Изучение показателей иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов с сочетанной аллергической патологией	821
Вебер В.Р., Егорова И.А., Зинкевич Е.Р., Червоток А.Е. (г. Великий Новгород, г. Санкт-Петербург) Результаты остеопатического лечения пациентов младенческого возраста с нарушениями психомоторного развития	827
Медубаева М.Д., Керимкулова А.С., Латыпова Н.А., Вебер В.Р., Идрисов А.С., Нурпеисова Р.Г., Маркабаева А.М. (г. Нур-Султан, г. Великий Новгород) Связь нарушения маточно-плацентарного кровотока и уровня артериального давления у беременных с хронической и гестационной артериальной гипертензией	835
Иванова Н.В., Белов В.С., Самаркин А.И., Третьякович З.Н., Микушев В.М., Бруттан Ю.В. (г. Псков, г. Санкт-Петербург) Сопутствующие заболевания при COVID-19 и степень их влияния на риск неблагоприятных исходов	843
Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Шанаев И.Н. (г. Рязань) Влияние геометрии проксимального анастомоза, маркеров апоптоза и пролиферации клеток на отдалённые результаты проходимости после реконструктивных вмешательств на артериях бедренно-подколенного сегмента	855

Обзоры

Фатхутдинова Л.М., Тафеева Е.А., Тимербулатова Г.А., Залылов Р.Р. (г. Казань) Риски здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами	862
Алиева М.Б., Сапарбаев С.С., Аяганов Д.Н., Курмангазин М.С., Туйчибаева Н.М. (г. Актобе, г. Ташкент) Неврологические аспекты COVID-19	877
Нора С.А., Архипов Г.С., Архипова Е.И., Никитина Н.Н. (г. Великий Новгород) Иммуногенетические особенности коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии	887
Хохлова О.И., Васильченко Е.М., Берман А.М. (г. Новокузнецк) Роль классических факторов риска остеоартрита коленного сустава при односторонней транстибиальной ампутации	893
Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Абдулганиева Г.Р. (г. Казань) Дренирование малого таза после низкой передней резекции прямой кишки: за и против	902
Райкова С.В., Комлева Н.Е., Микеров А.Н., Потапова М.В., Завьялов А.И., Потапова А.С. (г. Саратов) Хроническая обструктивная болезнь лёгких: актуальная проблема здоровьесбережения современной медицины	908
Ослопов В.Н., Мамедова А.Х., Нафеева Д.Н., Хазова Е.В., Ослопова Ю.В. (г. Казань) Водители ритма нового поколения: от электрических устройств до биологических пейсмейкеров	916

CONTENT

Theoretical and clinical medicine

Kachnov V.A., Kryukov E.V., Kolyubaeva S.N., Kutelev G.G., Tyrenko V.V. (Saint-Petersburg) Gene polymorphisms associated with lipid metabolism disorders in young adults with risk of sudden cardiac death	805
Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V. (Chita) Some indicators of left ventricular dysfunction in hypertensive patients, depending on the level of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase-1	815
Nora S.A., Arkhipov G.S., Arkhipova E.I., Nikitina N.N., Buikin S.V. (Veliky Novgorod) Study of indicators of the immune status in HIV-infected patients with concurrent allergic pathology	821
Veber V.R., Egorova I.A., Zinkevich E.R., Chervotok A.E. (Veliky Novgorod, Saint Petersburg) Results of osteopathic treatment of infants with psychomotor developmental disorders	827
Medubayeva M.D., Kerimkulova A.S., Latypova N.A., Veber V.R., Idrisov A.S., Nurpeissova R.G., Markabayeva A.M. (Nur-Sultan city, Veliky Novgorod) The relationship between impaired uteroplacental blood flow and blood pressure level in pregnant women with chronic and gestational hypertension	835
Ivanova N.V., Belov V.S., Samarkin A.I., Tretyakevich Z.N., Mikushev V.M., Bruttan Yu.V. (Pskov, Saint-Petersburg) Concomitant diseases in COVID-19 and their impact on the risks of adverse outcomes	843
Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., Shanaev I.N. (Ryazan) The effect of the geometry of the proximal anastomosis, markers of apoptosis and cell proliferation on the long-term patency following reconstructive interventions on the femoropopliteal arterial segment	855

Fatkhutdinova L.M., Tafeeva E.A., Timerbulatova G.A., Zalyalov R.R. (Kazan) Health risks of air pollution with fine particulate matter	862
Aliyeva M.B., Saparbayev S.S., Ayaganov D.N., Kurmangazin M.S., Tuychibaeva N.M. (Aktobe, Tashkent) Neurological aspects of COVID-19	877
Nora S.A., Arkhipov G.S., Arkhipova E.I., Nikitina N.N. (Veliky Novgorod) Immunogenetic features of HIV-infection and allergy comorbidity	887
Khokhlova O.I., Vasilchenko E.M., Berman A.M. (Novokuznetsk) The role of classical risk factors for knee osteoarthritis in unilateral transtibial amputation	893
Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I., Abduganieva G.R. (Kazan) Pelvic drain after low anterior resection of the rectum: pros and cons	902
Raikova S.V., Komleva N.E., Mikerov A.N., Potapova M.V., Zavyalov A.I., Potapova A.S. (Saratov) Chronic obstructive pulmonary disease: an urgent problem of health saving of modern medicine	908
Osloпов V.N., Mamedova A.Kh., Nafeeva D.N., Khazova E.V., Osloпова Yu.V. (Kazan) Next-generation pacemakers: from electrical devices to biological pacemakers	916

Зинченко В.В., Хоружая А.Н., Шарова Д.Е., Ахмад Е.С., Мокиенко О.А., Владимирский А.В., Морозов С.П. (г. Москва) Стандартизация в области регулирования технологий искусственного интеллекта в российском здравоохранении	923	Zinchenko V.V., Khoruzhaya A.N., Sharova D.E., Akhmad E.S., Mokienko O.A., Vladymyrskyy A.V., Morozov S.P. (Moscow) Standardization in regulating artificial intelligence systems in Russian healthcare	923
---	-----	---	-----

Клинические наблюдения

Clinical observations

Хамитов Р.Ф., Андреичева Е.Н., Хайруллина А.Р., Мингалева Г.Ф. (г. Казань) Обоснование лечения и возможные исходы тяжёлого COVID-19	934	Khamitov R.F., Andreicheva E.N., Hairullina A.R., Mingaleeva G.F. (Kazan) Justification of treatment and possible outcomes of severe COVID-19	934
---	-----	---	-----

Обмен клиническим опытом

Clinical experiences

Сулиманов Р.А., Сулиманов Р.Р., Спасский Е.С., Фёдорова Т.В., Холодова М.А. (г. Великий Новгород) Профилактическая эзофагомиообронхопластика как способ предупреждения несостоятельности культи бронха при пульмонэктомии по поводу рака лёгкого	940	Sulimanov R.A., Sulimanov R.R., Spassky E.S., Fedorova T.V., Kholodova M.A. (Veliky Novgorod) Preventive esophagomyobronchoplasty as a method to prevent the failure of the bronchial stump in pneumonectomy for lung cancer	940
Черенков В.Г., Вебер В.Р., Пасевич К.Г., Арендате-лев И.Г. (г. Великий Новгород) Применение цифровых технологий в диагностике опухолевых заболеваний на доврачебном этапе	946	Cherenkov V.G., Weber V.R., Pasevich K.G., Arendatelev I.G. (Veliky Novgorod) The use of digital technologies in the diagnosis of tumor diseases at the pre-medical stage	946
Сеничев Д.В., Сулиманов Р.А., Сулиманов Р.Р., Спасский Е.С., Салехов С.А. (г. Великий Новгород) Совершенствование хирургических методов лечения спонтанного разрыва пищевода, осложнённого гнойным медиастинитом	951	Senichev D.V., Sulimanov R.A., Sulimanov R.R., Spassky E.S., Salekhov S.A. (Veliky Novgorod) Improvement of surgical methods for the treatment of spontaneous rupture of the esophagus complicated by purulent mediastinitis	951

История медицины

History of medicine

Гараев Р.С., Зиганшин А.У. (г. Казань) Лекарства и жизнь (к 100-летию профессора Ирины Витальевны Заиконниковой)	960	Garayev R.S., Ziganshin A.U. (Kazan) Medicines and life (to the 100th anniversary of Professor Irina Vitalievna Zaikonnikova)	960
Халимов Э.В., Михайлов А.Ю., Стяжкина С.Н., Зава-лина М.А., Лиховских С.И. (г. Ижевск) Виктор Васильевич Трусов — организатор эндокринологической службы Ижевска	964	Khalimov E.V., Mikhailov A.Yu., Styazhkina S.N., Zavalina M.A., Likhovskikh S.I. (Izhevsk) Viktor Vasilievich Trusov — organizer of endocrinology service of Izhevsk	964

Некролог

Obituary

Профессор Чарльз Хойл	969	Professor Charles H.V. Hoyle	
-----------------------	-----	------------------------------	--

Резюме Кокрейновских обзоров

Cochrane Review Summaries

Восприятие и опыт медицинских работников при общении с пожилыми людьми по поводу вакцинации	972	Healthcare workers' perceptions and experiences of communicating with people over 50 years of age about vaccination: a qualitative evidence synthesis	972
Какие факторы влияют на взгляды и практику родителей в отношении плановых детских прививок (вакцинации)?	973	Factors that influence parents' and informal caregivers' views and practices regarding routine childhood vaccination: a qualitative evidence synthesis	973

Указатель авторов	975	Authors Index	
-------------------	-----	---------------	--

Полиморфизмы генов, ассоциированные с нарушением липидного обмена у людей молодого возраста с риском внезапной сердечной смерти

Василий Александрович Качнов*, Евгений Владимирович Крюков,
Светлана Николаевна Колубаева, Геннадий Геннадьевич Кутелев,
Вадим Витальевич Тыренко

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Изучить частоту полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена у людей молодого возраста с риском внезапной сердечной смерти, выявить взаимосвязи полиморфизмов генов с факторами риска внезапной сердечной смерти и разработать математические модели для выявления вероятности носительства мутаций в этих генах.

Методы. Обследованы 436 человек молодого возраста (средний возраст $19,8 \pm 1,6$ года), проведены стандартное обследование и анкетирование по специально разработанной нами анкете, направленное на выявление повышенного риска внезапной сердечной смерти. Отобраны 59 человек с риском внезапной сердечной смерти. Группу контроля составили 65 человек, она была сопоставима с группой обследования. Проведено исследование крови для определения липидного профиля и полиморфизмов: *Leu28Pro* (rs 429358) в гене *APOE*, *C3238G* (rs 5128) в гене *APOC3*, *Gln192Arg* (rs 662) в гене *PON1*, *Ser447Ter* (rs 328) в гене *LPL*, *G250A* (rs 1800588) в гене *LIPC*. Статистический анализ выполнен с помощью пакетов SPSS 17.0 и Statistica 6.0. Применяли параметрические критерии Краскела–Уоллиса, U-критерий Манна–Уитни, критерий Пирсона, критерий χ^2 , метод ранговой корреляции по Спирмену, метод логистической регрессии.

Результаты. Выявлены высокая частота полиморфизма *Gln192Arg* (rs 662) в гене *PON1* в группе лиц с риском внезапной сердечной смерти и корреляционная взаимосвязь со случаями смерти родственников до 50 лет. Разработаны математические модели прогнозирования наличия полиморфизмов в генах, ассоциированных с нарушением липидного обмена. Среди построенных математических моделей наибольшей чувствительностью, специфичностью и точностью обладали модели по выявлению носителей минорного аллеля в полиморфизме *Gln192Arg* гена *PON1*, полиморфизме *Ser447Ter* гена *LPL* и полиморфизма *250 G>A* в гене *LIPC*.

Вывод. В группе риска внезапной сердечной смерти целесообразно проведение анализа для поиска мутаций генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, особенно полиморфизма *Gln192Arg* в гене *PON1*.

Ключевые слова: гены, ассоциированные с нарушением липидного обмена, липидный обмен, профилактика, внезапная сердечная смерть, прогнозирование, однонуклеотидный полиморфизм.

Для цитирования: Качнов В.А., Крюков Е.В., Колубаева С.Н., Кутелев Г.Г., Тыренко В.В. Полиморфизмы генов, ассоциированные с нарушением липидного обмена у людей молодого возраста с риском внезапной сердечной смерти. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 805–814. DOI: 10.17816/KMJ2021-805.

Gene polymorphisms associated with lipid metabolism disorders in young adults with risk of sudden cardiac death

V.A. Kachnov, E.V. Kryukov, S.N. Kolyubaeva, G.G. Kutelev, V.V. Tyrenko
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To study the frequency of polymorphisms in genes associated with lipid metabolism disorders in young people with risk of sudden cardiac death, to identify the relationships between gene polymorphisms and risk factors of sudden

cardiac death, and to develop mathematical models to identify the probability of carrying mutations in these genes. **Methods.** The study included 436 young people (mean age 19.8 ± 1.6 years). A standard examination and survey by questionnaire specially developed by us were conducted to identify an increased risk of sudden cardiac death. 59 individuals with a risk of sudden cardiac death were selected. The control group was 65 people, which was comparable to the study group. A blood test was performed to determine lipid profile and polymorphisms: *Leu28Pro* (rs 429358) in gene *APOE*, *C3238G* (rs 5128) in gene *APOC3*, *Gln192Arg* (rs 662) in gene *PON1*, *Ser447Ter* (rs 328) in gene *LPL*, *G250A* (rs 1800588) in gene *LIPC*. Statistical analysis was performed using the statistical package SPSS 17.0 and Statistica 6.0. The parametric Kruskal–Wallis test, the Mann–Whitney U-test, the Pearson’s chi-squared test, the Spearman rank correlation coefficient, and logistic regression analysis were used.

Results. We revealed a high frequency of *Gln192Arg* (rs 662) polymorphism in the *PON1* gene in the group of individuals at risk of sudden cardiac death and its correlation with the deaths in relatives under age 50 years. Mathematical models for predicting the presence of polymorphisms in genes associated with lipid metabolism disorders have been developed. Among the developed mathematical models, the models for identifying carriers of the minor allele of *Gln192Arg* polymorphism in the *PON1* gene, *Ser447Ter* in the *LPL* gene, and *250 G>A* in the *LIPC* gene had the highest sensitivity, specificity, and accuracy.

Conclusion. In persons at risk for sudden cardiac death, it is advisable to conduct a screening for mutations in genes associated with lipid metabolism disorders, especially in *Gln192Arg* polymorphism in gene *PON1*.

Keywords: genes associated with lipid metabolism disorders, lipid metabolism, prevention, sudden cardiac death, prognosis, single-nucleotide polymorphism.

For citation: Kachnov V.A., Kryukov E.V., Kolyubaeva S.N., Kutelev G.G., Tyrenko V.V. Gene polymorphisms associated with lipid metabolism disorders in young adults with risk of sudden cardiac death. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 805–814. DOI: 10.17816/KMJ2021-805.

Актуальность. Смертность людей молодого и среднего возраста в Российской Федерации остаётся на достаточно высоком уровне. Так, в 2019 г. численность населения по Российской Федерации составляла 146,781 млн человек, из них лиц молодого возраста (20–44 лет) — 52,383 млн человек, среднего возраста (45–59 лет) — 29,506 млн человек, смертность же людей трудоспособного возраста (16–59 лет) в 2018 г. составила 379 883 случая, из которых смертность по причинам болезней системы кровообращения — 114 236 случаев [1].

Причём следует отметить, что у многих умерших по причине болезней системы кровообращения произошла внезапная сердечная смерть (ВСС). Из-за достаточно высокой распространённости болезней системы кровообращения в целом и ВСС в частности возможностям первичной профилактики ВСС в настоящее время уделяют особо пристальное внимание [2, 3].

Первое представление об эпидемиологических особенностях ВСС на территории Российской Федерации дало отечественное исследование РЕЗОНАНС, проведённое в 2011 г. на людях, проживающих в Ханты-Мансийске, Воронеже и Рязани. В исследование РЕЗОНАНС вошли 285 736 человек, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС). По результатам первичного анализа частота ВСС у больных ИБС составила 69 случаев на 100 тыс. населения мужского пола и 26 случаев на 100 тыс. населения среди женщин.

Для уточнения данного показателя были проведены анализ медицинской документации и опрос свидетелей наступления летального исхода, родственников и врачебного персонала, в результате чего частота ВСС составила 156 случаев на 100 тыс. населения мужского пола и 72 случая на 100 тыс. населения среди женщин. Уточнённый показатель частоты ВСС у пациентов, страдающих ИБС, превысил данные официальной статистики в 2,3 раза у мужчин и 2,8 раза у женщин. Таким образом, был сделан вывод о том, что в РФ не выявляют каждый второй случай ВСС у пациентов, страдающих ИБС, среди мужчин и две трети ВСС у больных ИБС среди женщин [2, 4].

Следующим крупным исследованием частоты ВСС в России стал регистр ГЕРМИНА, составленный Р.М. Линчаком и соавт. в 2012 г. на территории Брянской области. В исследование были включены 417 740 человек в возрасте 25–64 лет, из них была проанализирована медицинская документация у 1447 человек, умерших вследствие болезней системы кровообращения. Под критерии ВСС попали 106 умерших, что соответствовало частоте 25,4 на 100 тыс. населения. Среди умерших преобладали мужчины (85%), основные причины ВСС — острые (37%) и хронические (43%) формы ИБС, и большая часть ВСС произошла вне стационара (76%) [3].

В период с 2017 по 2019 г. проведено ещё одно крупное исследование по изучению частоты и структуры ВСС на территории Забайкаль-

ского края и г. Читы — ЗОДИАК. Исследование основывалось на изучении протоколов вскрытия лиц, летальный исход которых наступил вне медицинских организаций. Распространённость ВСС у людей трудоспособного возраста по данным регистра составила 29,6 на 100 тыс. населения в год. Среди преобладающих причин развития ВСС были различные формы ИБС (58% — острые формы, 21% — хронические) [5].

В данном регистре выявлено, что у мужчин, начиная с возраста 31 года, происходит рост частоты ВСС вплоть до 70-летнего возраста, а затем — её снижение, причём данный показатель среди мужчин значимо выше (в среднем на 36%), чем среди женщин. У женщин же рост ВСС по причине острых форм ИБС начинается с 51 года с максимумом в возрасте старше 70 лет. Другие формы ИБС в преобладающем большинстве регистрировали в группе лиц в возрасте 51–70 лет, как у мужчин, так и у женщин, однако количество мужчин значительно преобладало [5].

Таким образом, суммируя данные трёх крупных исследований по проблеме ВСС, проведённых на территории Российской Федерации, можно говорить о том, что частота ВСС составляет от 25,4 до 29,6 случая на 100 тыс. населения, а большинство случаев ВСС обусловлено ИБС, как острыми, так и хроническими её формами. Безусловно, ИБС — мультифакториальное заболевание, в основе которого в большинстве случаев лежит атеросклеротическое поражение венечных артерий, интенсивность развития которого в свою очередь определяется как факторами внешней среды, так и генетическими особенностями [2–5].

Развитие и прогрессирование атеросклероза обусловлено нарушением качественного и количественного состава липопротеинов, которые состоят из фосфолипидов, триглицеридов, холестерина и белковых компонентов — апо-липопротеинов (АПО). Белковые компоненты липопротеинов (АПО) обуславливают структуру молекул, осуществляют связь с клеточными рецепторами и ответственны за взаимодействие с ферментами.

В зависимости от АПО, входящих в структуру липопротеинов, их можно классифицировать на апоВ-содержащие (хиломикроны, липопротеины промежуточной, очень низкой и низкой плотности), апоАI-содержащие (липопротеины высокой плотности) и апоА-содержащие (липопротеин а) [6]. Наиболее атерогенными липопротеинами считают апоВ-содержащие, причём выраженность ате-

росклероза у каждого конкретного пациента прямо пропорциональна общему времени контакта эндотелиального слоя сосудистой стенки с этими липопротеинами [6].

В развитие дислипидемии значительный вклад вносят генетические полиморфизмы различных генов, ответственных за обмен липидов в организме. К наиболее изученным генам и полиморфизмам в них относят следующие: полиморфизм *Leu28Pro* (rs 429358) в гене *APOE*, полиморфизм *C3238G* (rs 5128) в гене *APOC3*, полиморфизм *Gln192Arg* (rs 662) в гене *PON1*, полиморфизм *Ser447Ter* (rs 328) в гене *LPL* и полиморфизм *G250A* (rs 1800588) в гене *LIPC* [7–17].

АПО Е синтезируется в печени и головном мозге, входит в состав хиломикронов и липопротеинов низкой плотности, инициирует захват и удаление липопротеинов низкой плотности путём взаимодействия с рецепторами на поверхности гепатоцитов. Ген *APOE* локализован в 19-й хромосоме, а его мутации изменяют структуру молекулы АПО, что приводит к нарушению липидного обмена. Известно несколько полиморфных вариантов гена *APOE*, одному из которых — *Leu28Pro* (rs 429358), помимо влияния на липидный обмен через изменение структуры молекулы АПО Е, нарушения механизма липидного обмена и потенцирования гиперлипидемии, приписывают взаимосвязь с развитием ожирения. Традиционно к варианту риска относится носительство минорного аллеля Т в данном полиморфизме [7, 8, 18].

АПО С3 играет ключевую роль в метаболизме триглицеридов. Он уменьшает клиренс липопротеинов, насыщенных триглицеридами, и их ремнантов за счёт ингибирования липолиза, влияет на опосредованный АПО В и АПО Е захват этих липопротеинов и способствует образованию липопротеинов высокой плотности в печени [9, 19].

Ген *APOC3* кодирует относительно небольшой белок (79 аминокислот), который находится в том же локусе, что и ген *APOA5*, на хромосоме 11q23. Наиболее изученные полиморфизмы этого гена (однонуклеотидные замены оснований — ОНП, или SNP) — *1100 C>T* (*G34G*, rs 4520), *3238 C>G* (rs 5128), *455 T>C* (rs 2854116) и *482 C>T* (rs 2854117), изменения в которых ассоциированы с развитием гипертриглицеридемии, артериальной гипертензии и ИБС [10, 11]. Нами был изучен полиморфизм *3238 C>G* (rs 5128), традиционно к варианту риска относится носительство минорного аллеля G в данном полиморфизме [10, 11].

Сывороточная параоксоназа (PON1) — фермент, который секретируется в печени,

выделяется в кровоток, связывается с липопротеинами высокой плотности и предотвращает перекисное окисление липопротеинов. Наиболее изучены два полиморфизма в гене *PON1* — *Gln192Arg* (rs 662) и *L55M* (rs 854560), которые в основном обуславливают окисление липопротеинов низкой плотности [12]. Помимо этого, данный фермент обеспечивает гидролиз широкого спектра фосфорорганических соединений и обладает антиокислительными и антиатерогенными свойствами [13]. Выявлена взаимосвязь наличия полиморфизма аллелей гена *PON1* с риском инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста [14]. Нами был изучен полиморфизм *Gln192Arg* (rs 662), традиционно к варианту риска относится носительство минорного аллеля G в данном полиморфизме [20].

Липопротеиновая липаза (LPL) — фермент, играющий ключевую роль в метаболизме липопротеинов и служащий модулятором метаболизма триглицеридов. Ген LPL расположен на хромосоме 8p22 и кодирует белок из 448 аминокислот, а изменения в этом гене повышают риск различных ишемических событий [21]. Основная функция LPL заключается в гидролизе триглицеридов в липопротеинах очень низкой плотности и хиломикронах, а также в дальнейшем в переносе продуктов гидролиза в периферические ткани [22]. Наиболее распространённый полиморфизм — вариант *Ser447Ter* (*S447X*), мутация в экзоне 9, которая приводит к преждевременному завершению кодона, а к варианту риска относится носительство минорного аллеля G в данном полиморфизме [15].

Ген печёночной липазы (*LIPC*) расположен на длинном плече 15-й хромосомы (15q21) и кодирует печёночную триглицеридлипазу — внеклеточный белок, синтезируемый клетками паренхимы печени и играющий решающую роль в метаболизме липопротеинов [23]. *LIPC* катализирует гидролиз триглицеридов и фосфолипидов из липопротеинов плазмы, способствуя ремоделированию ремнантов липопротеинов очень низкой, низкой и высокой плотности. Помимо этого, *LIPC* также играет важную роль в поглощении ремнантов липопротеинов высокой и низкой плотности печенью. Низкая активность *LIPC* ассоциирована с высокой концентрацией липопротеинов высокой плотности. Полиморфизм локусов *250G/A* в гене *LIPC* ассоциирован с инсулинорезистентностью и дислипидемией, развитием ИБС и мозгового инсульта. К варианту риска относится носительство минорного аллеля A в данном полиморфизме [16, 17].

Таким образом, вопрос стратификации риска ВСС и выявления новых вероятных предикторов её развития, особенно различных генетических полиморфизмов, в настоящее время остаётся чрезвычайно актуальным.

Цель. Изучить частоту полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена у людей молодого возраста с риском ВСС, выявить взаимосвязи полиморфизмов генов с факторами риска ВСС и разработать математические модели для выявления вероятности носительства мутаций в этих генах.

Материал и методы исследования. Обследованы 436 мужчин при прохождении призыва на военную службу в возрасте от 18 до 24 лет. Проведено стандартное обследование в объёме общего анализа крови, мочи, флюорографии лёгких, электрокардиографии (ЭКГ) и консультации специалистами (терапевт, хирург, невролог, психиатр, офтальмолог, оториноларинголог и стоматолог). Помимо стандартного обследования, регистрировали данные 12-канальной ЭКГ с помощью комплекса «Кардиометр-МТ», выполняли эхокардиографию, осуществляли анкетирование по специально разработанной нами анкете, направленное на выявление повышенного риска ВСС. Проводили биохимический анализ крови для определения липидного профиля (холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности, липопротеины высокой плотности) и полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена.

При регистрации данных ЭКГ автоматически оценивали такие параметры, как источник ритма, частота сердечных сокращений, длительность основных интервалов и сегментов, длительность и амплитуда всех основных зубцов во всех отведениях с расчётом их цифровых значений, проводили расчёт вольтажных критериев гипертрофии миокарда левого желудочка с последующей проверкой полученных значений врачом-кардиологом.

По данным анкеты выявляли жалобы на наличие синкопальных состояний, одышку или боль в области грудной клетки при физической нагрузке, признаки нарушений сердечного ритма и проводимости. Также по данным анкетирования оценивали наличие случаев ВСС у близких родственников в возрасте до 50 лет. При положительном ответе на данный вопрос проводили беседу для уточнения соответствия смертельного исхода у родственника существующим критериям ВСС.

По наличию вышеописанных жалоб и/или изменений по данным ЭКГ (удлинение или

укорочение скорректированного интервала QT , укорочение интервала PQ) нами были отображены 59 мужчин, которых рассценивали как принадлежащих к группе риска ВСС.

В качестве группы контроля случайным образом отобраны 65 человек без наличия вышеперечисленных жалоб и с нормальными данными ЭКГ.

Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова 18 февраля 2020 г., протокол №232.

Определение полиморфизмов генов (SNP) обследуемым из группы риска и группы контроля проводили с помощью наборов фирмы «Литех» (Россия) в следующих генах: полиморфизм *Leu28Pro* (rs 429358) в гене *APOE*, полиморфизм *C3238G* (rs 5128) в гене *APOC3*, полиморфизм *Gln192Arg* (rs 662) в гене *PON1*, полиморфизм *Ser447Ter* (rs 328) в гене *LPL*, полиморфизм *G250A* (rs 1800588) в гене *LIPC*. Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из образцов цельной крови по методике фирмы-производителя с последующей проверкой её частоты и концентрации на спектрофотометре Nanodrop 2000C. ДНК амплифицировали с применением амплификатора ДТ-прайм 5 (Россия).

Статистический анализ выполняли с использованием пакетов Statistica 6.0 и SPSS 17.0, применяли параметрические критерии Краскела–Уоллиса, U-критерий Манна–Уитни, критерий Пирсона, критерий χ^2 , метод ранговой корреляции по Спирмену. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для разработки модели прогнозирования наличия полиморфизма (гетеро- или гомозиготного) в исследованных генах, ассоциированных с нарушением липидного обмена, использовали метод логистической регрессии с выявлением основных факторов и последующей разработкой математических моделей. Разработку моделей проводили на основе группы риска ВСС. Информационная способность полученных моделей (чувствительность, специфичность и точность) определялась нами по данным группы контроля с расчётом точности, чувствительности и специфичности.

Результаты и обсуждение. Средний возраст группы риска ВСС составил $19,7 \pm 1,6$ года. У обследованных не было хронических заболеваний, отклонений в стандартных лабораторных обследованиях также не выявлено. У 5 человек из обследованных отмечено наличие ожирения 1-й степени, у 2 — укорочение интервала PQ , у 1 — укорочение скорректированного

интервала QT , у 1 — удлинение скорректированного интервала QT до 472 мс. По результатам эхокардиографии значимой патологии выявлено не было. Так, толщина задней стенки левого желудочка составила $9,4 \pm 0,9$ мм, толщина межжелудочковой перегородки — $9,5 \pm 0,9$ мм, индекс массы миокарда левого желудочка — $72,2 \pm 14,5$ г/м², фракция выброса левого желудочка — $63,5 \pm 4,2\%$.

По результатам биохимического анализа крови нарушений липидного обмена выявлено не было. Уровень общего холестерина составил $4,35 \pm 0,59$ ммоль/л, триглицеридов — $1,23 \pm 0,56$ ммоль/л, липопротеинов низкой плотности — $2,17 \pm 0,70$ ммоль/л, липопротеинов очень низкой плотности — $0,54 \pm 0,26$ ммоль/л, липопротеинов высокой плотности — $1,57 \pm 0,41$ ммоль/л.

Клиническая характеристика группы риска ВСС и группы контроля представлена в табл. 1.

В дальнейшем в группе контроля (65 человек) и группе риска ВСС (59 человек) выполнено исследование крови с использованием наборов фирмы «Литех» для определения полиморфизмов генов, представляющих собой одонуклеотидные замены оснований-ОНП (или SNP) [23], в следующих генах: полиморфизм *Leu28Pro* (rs 429358) в гене *APOE*, полиморфизм *C3238G* (rs 5128) в гене *APOC3*, полиморфизм *Gln192Arg* (rs 662) в гене *PON1*, полиморфизм *Ser447Ter* (rs 328) в гене *LPL*, полиморфизм *G250A* (rs 1800588) в гене *LIPC*. В табл. 2 представлены результаты исследования полиморфизмов генов.

При сравнении результатов исследования генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, в группе с риском ВСС и группе контроля значимые различия получены только по гену *PON1* ($p = 0,006$). В группе риска ВСС чаще встречались гомозиготные варианты риска, и было меньше людей с нормальным генетическим вариантом ($p = 0,006$). Суммарное количество лиц с гомо- и гетерозиготными вариантами риска в этом гене также превышало количество аналогичных людей в группе контроля почти в 2 раза ($56,0\%$ против $32,3\%$ соответственно, $p = 0,006$). По остальным исследованным генам достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

Для изучения взаимосвязи между факторами риска ВСС и наличием полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, проведён корреляционный анализ.

Была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь слабой силы между ИМТ и полиморфизмом *250 G > A* в гене *LIPC* ($R = -0,26$,

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных (n=59)

Параметр	Группа риска (n=59)	Группа контроля (n=65)	p
Возраст, годы	19,7±1,6	21,5±4,4	p=0,52
ИМТ, кг/м ²	23,4±3,7	23,3±2,9	p=0,73
Ожирение 1-й степени, n (%)	5 (8,5)	8 (12,3)	p=0,487 $\chi^2=0,484$
Необъяснимые эпизоды потери сознания в анамнезе, n (%)	3 (5,3)	0	p=0,066 $\chi^2=3,387$
Выраженная одышка при физической нагрузке, n (%)	26 (45,6)	0	p=0,0001 $\chi^2=36,244$
Боль и/или дискомфорт в грудной клетке при физической нагрузке, n (%)	22 (38,6)	0	p=0,0001 $\chi^2=29,465$
Жалобы на перебои в работе сердца, n (%)	9 (15,8)	0	p=0,002 $\chi^2=10,691$
Приступы необоснованного учащённого сердцебиения, n (%)	11 (19,3)	0	p=0,0005 $\chi^2=13,298$
Случаи внезапной сердечной смерти у родственников, n (%)	16 (28,1)	0	p=0,0003 $\chi^2=20,239$
Корригированный интервал QT, мс	405,0±18,4	402,2±17,6	p=0,61
Укорочение интервала PQ, n (%)	2 (3,4)	0	p=0,135 $\chi^2=2,240$
Укорочение корригированного интервала QT, n (%)	1 (1,7)	0	p=0,292 $\chi^2=1,111$
Удлинение корригированного интервала QT, n (%)	1 (1,7)	0	p=0,292 $\chi^2=1,111$

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

p=0,047). У людей с нормальным вариантом распределения аллелей (GG) в данном полиморфизме ИМТ составил 23,9±3,6 кг/м², у лиц с гетерозиготным вариантом риска (GA) — 22,8±4,2 кг/м², у лиц с гомозиготным вариантом риска (AA) — 22,1±1,9 кг/м².

Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы между наличием жалоб на приступы необоснованного учащённого сердцебиения и полиморфизмом в гене *LPL Ser447Ter* (R=0,398, p=0,002) и обратная корреляционная взаимосвязь между длительностью корригированного интервала QT и полиморфизмом в гене *LPL Ser447Ter* (R=-0,26, p=0,046). У людей с нормальным вариантом распределения аллелей (CC) в данном полиморфизме у 7 (14%) человек были жалобы на приступы необоснованного учащённого сердцебиения, а длительность корригированного интервала QT составила 406 [397; 425] мс. Из лиц с гетерозиготным вариантом риска (CG) у 3 (50%) человек отмечены жалобы на учащённое сердцебиение, длительность корригированного интервала QT составила 391 [378; 393] мс, а среди лиц с гомозиготным вариантом риска (GG) у 1 (33,3%) человека зарегистрированы жалобы на учащён-

ное сердцебиение, длительность корригированного интервала QT составила 401 [388; 410] мс.

Наибольший интерес, на наш взгляд, представляет прямая корреляционная взаимосвязь между наличием случаев смерти у близких родственников до 50 лет по механизму ВСС согласно данным анкетирования и полиморфизмом *Gln192Arg* в гене *PON1* (R=0,24, p=0,046). Данная взаимосвязь была по определению слабой (R=0,24), однако само её наличие может свидетельствовать о значимости полиморфизма *Gln192Arg* в гене *PON1* в генезе развития ВСС. Из людей с нормальным вариантом распределения аллелей (AA) в данном полиморфизме у 7 (26,9%) человек были случаи смерти близких родственников по механизму ВСС, у лиц с гетерозиготным вариантом риска (AG) — у 4 (19,0%) человек, а у лиц с гомозиготным вариантом риска (GG) — у 5 (41,7%) человек.

В дальнейшем в результате применения метода логистической регрессии разработаны математические модели для выявления вероятности носительства мутаций в генах, ассоциированных с нарушением липидного обмена. Общий вид сформированных математических моделей представлен в виде:

Таблица 2. Результаты исследования генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена

Ген, полиморфизм	Группа	Распределение пациентов-носителей генетического полиморфизма, n (%)				p
		С нормальным вариантом	С гетерозиготным вариантом риска	С гомозиготным вариантом риска	Общее количество гомо- и гетерозиготных вариантов	
APOE Leu28Pro (C>T) rs 429358	Контрольная, n=65	57 (87,7)	8 (12,3)	0 (0)	8 (12,3)	0,12
	Группа риска, n=59	58 (98,3)	1 (1,7)	0 (0)	1 (1,7)	
APOC3 C3238G (C>G) rs 5128	Контрольная, n=65	52 (80,0)	13 (20,0)	0 (0)	13 (20,0)	0,13
	Группа риска, n=59	42 (70,4)	15 (25,9)	2 (3,7)	17 (29,6)	
PON1 Gln192Arg (A>G) rs 662	Контрольная, n=65	44 (67,7)	21 (32,3)	0 (0)	21 (32,3)	0,006*
	Группа риска, n=59	26 (44,0)	21 (35,6)	12 (20,4)	33 (56,0)	
LPL Ser447Ter (C>G) rs 328	Контрольная, n=65	55 (84,6)	9 (14)	1 (1,4)	10 (15,4)	0,07
	Группа риска, n=59	50 (84,5)	6 (10,3)	3 (5,2)	9 (15,5)	
LIPC250 G>A rs 1800588	Контрольная, n=65	38 (58,5)	20 (30,7)	7 (10,8)	27 (41,5)	0,89
	Группа риска, n=59	36 (61,0)	17 (28,8)	6 (10,2)	23 (39,0)	

Примечание: *различия между группами статистически значимы.

$$P(Y)=1/(1+e^{-(B_0+B_1X_1+B_2X_2+\dots+B_nX_n)}),$$

где $P(Y)$ — вероятность возникновения события Y , то есть вероятность отнесения исследуемого лица к группе носителей мутаций (гетеро- или гомозиготы) по исследованному гену, ответственному за нарушение липидного обмена; e — основание натурального логарифма (~2,72); $X_1, X_2 \dots X_n$ — исследуемые признаки, включённые в модель прогнозирования; B — коэффициенты регрессионного уравнения, отражающие влияние соответствующих предикторов на зависимую переменную.

В процессе проведения исследования построены следующие математические модели.

1. Математическая модель для выявления носителей минорного аллеля *C3238G* (rs 5128) полиморфизма в гене *APOC3* ($\chi^2=18,12$; df=3; $p<0,001$):

$$P(Y)=1/(1+e^{-(22,191+0,059X_1+10,967X_2-0,208X_3)}),$$

где X_1 — длительность интервала QT (мс); X_2 — амплитуда зубца P в отведении V_5 (мм); X_3 — время внутреннего отклонения в отведении V_3 (мс). Чувствительность построенной мо-

дели составила 87,5%, специфичность — 51,2%, точность — 61,4%.

2. Математическая модель для выявления носителей минорного аллеля *Gln192Arg* (rs 662) полиморфизма в гене *PON1* ($\chi^2=41,605$; df=6; $p=0,001$):

$$P(Y)=1/(1+e^{-(28,862-0,368X_1+0,254X_2+0,322X_3-2,261X_4+2,531X_5-0,408X_6)}),$$

где X_1 — угол альфа зубца P (градусы); X_2 — угол альфа зубца T (градусы); X_3 — длительность зубца Q в отведении V_4 (мс); X_4 — амплитуда зубца R в отведении V_1 (мм); X_5 — амплитуда зубца S в отведении aVL (мм); X_6 — время внутреннего отклонения в отведении aVF (мс). Чувствительность построенной модели составила 87,5%, специфичность — 80,0%, точность — 84,2%.

3. Математическая модель для выявления носителей минорного аллеля *Ser447Ter* (rs 328) полиморфизма в гене *LPL* ($\chi^2=38,59$; df=5; $p<0,001$):

$$P(Y)=1/(1+e^{-(2063,46+913,445X_1+713,95X_2-6,845X_3-85,943X_4+2,23X_5)}),$$

где X_1 — амплитуда зубца P в отведении V_3 (мм); X_2 — амплитуда зубца Q во II стандартном отведении (мм); X_3 — время внутреннего отклонения в отведении V_1 (мс); X_4 — длительность зубца Q во II стандартном отведении (мс); X_5 — значение минимального интервала RR (мс). Чувствительность построенной модели составила 88,8%, специфичность — 93,7%, точность — 92,9%.

4. Математическая модель для выявления носителей минорного аллеля $250 G>A$ (rs 1800588) полиморфизма в гене *LIPC* ($\chi^2=48,591$; $df=6$; $p<0,0001$):

$$P(Y)=1/(1+e^{-(3,109+6,974*X_1-10,189*X_2-0,782*X_3-0,548*X_4-2,261*X_5+1,548*X_6)}),$$

где X_1 — амплитуда зубца P в отведении V_6 (мм); X_2 — амплитуда зубца Q в отведении V_6 (мм); X_3 — длительность зубца Q в I стандартном отведении (мс); X_4 — длительность зубца Q в III стандартном отведении (мс); X_5 — длительность зубца Q в отведении V_4 (мс); X_6 — длительность зубца Q в отведении V_6 (мс). Чувствительность построенной модели составила 82,6%, специфичность — 85,3%, точность — 84,2%.

5. Математическая модель для выявления носителей минорного аллеля *Leu28Pro* (rs 429358) полиморфизма в гене *APOE* не построена в связи с низкой частотой гетеро- и гомозиготных вариантов риска.

Среди построенных математических моделей наибольшей информативностью (чувствительностью, специфичностью и точностью) обладали модели по выявлению носителей минорного аллеля полиморфизма *Gln192Arg* в гене *PON1*, полиморфизма *Ser447Ter* в гене *LPL* и полиморфизма $250 G>A$ в гене *LIPC*.

В процессе проведенного обследования людей с повышенным риском развития ВСС выявлен ряд особенностей. Так, у данной категории отмечена высокая частота гомозиготных вариантов риска полиморфизма *Gln192Arg* (rs 662) в гене *PON1*, то есть полиморфизмов, ответственных за нарушение липидного обмена и обуславливающих раннее развитие ИБС. В то же время выявлена прямая корреляционная взаимосвязь слабой силы случаев смерти у близких родственников до 50 лет с наличием полиморфизмов *Gln192Arg* в гене *PON1*, что может свидетельствовать о вкладе этого полиморфизма в развитие ВСС. Полученные данные могут свидетельствовать о целесообразности проведения исследования полиморфизма данного гена у людей молодого возраста с наличием риска ВСС, а полученные данные можно использо-

вать при стратификации риска ВСС. Построенная математическая модель прогнозирования наличия варианта риска (гетеро- или гомозиготного) полиморфизма *Gln192Arg* в гене *PON1* обладает высокой чувствительностью (87,5%), специфичностью (80,0%) и точностью (84,2%).

ВЫВОДЫ

1. В группе риска внезапной сердечной смерти чаще встречались носители минорного аллеля полиморфизма *Gln192Arg* (rs 662) в гене *PON1* ($p=0,06$). Значимых же различий в полиморфизме *Leu28Pro* (rs 429358) в гене *APOE*, полиморфизме *C3238G* (rs 5128) в гене *APOC3*, полиморфизме *Ser447Ter* (rs 328) в гене *LPL* и полиморфизме *G250A* (rs 1800588) в гене *LIPC* в группе риска ВСС по сравнению с группой контроля не было.

2. Выявлена корреляционная взаимосвязь случаев смерти у близких родственников до 50 лет по данным анкетирования с наличием полиморфизмов *Gln192Arg* в гене *PON1* ($R=0,24$, $p=0,046$).

3. Разработанные математические модели по выявлению носителей минорного аллеля полиморфизма *Gln192Arg* (rs 662) в гене *PON1*, полиморфизма *Ser447Ter* (rs 328) в гене *LPL* и полиморфизма *G250A* (rs 1800588) в гене *LIPC* обладают высокой информативностью (чувствительностью, специфичностью и точностью).

4. У людей молодого возраста с риском внезапной сердечной смерти целесообразно проводить поиск генетических полиморфизмов, ответственных за нарушение липидного обмена, особенно в полиморфизме *Gln192Arg* гена *PON1*.

Участие авторов. В.А.К. — сбор данных, выполнение практической части исследования, анализ и интерпретация статистических данных, написание рукописи; Е.В.К. — научное руководство работой, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; С.Н.К. — сбор клинических и лабораторных данных, анализ и интерпретация статистических данных, написание рукописи; Г.Г.К. — сбор клинических данных по пациентам, написание рукописи; В.В.Т. — научное руководство работой, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малков П.В., Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С., Бобылёв С.Н., Бугакова Н.С., Ваган И.С., Гохберг Л.М., Григорьев Л.М., Егоренко С.Н., Елизаров В.В., Иванов Ю.Н., Кевеш А.Л., Кенчадзе Д.Д., Ключкова Е.Н., Косарев А.Е., Лайкам К.Э., Малева Т.М., Нестеров В.Н., Окладников С.М., Оксенойт Г.К., Рябушкин Б.Т., Смельов П.А., Суринов А.Е., Татаринов А.А., Хамзин Р.А., Хорошилов А.В., Шаповал И.Н. *Российский статистический ежегодник*. 2019. М.: Росстат. 2019; 708 с. [Malkov P.V., Baranov E.F., Bezborodova T.S., Bobylev S.N., Bugakova N.S., Vagan I.S., Gokhberg L.M., Grigor'ev L.M., Egorenko S.N., Elizarov V.V., Ivanov Yu.N., Kevesh A.L., Kenchadze D.D., Klochko E.N., Kosarev A.E., Laykam K.E., Maleva T.M., Nesterov V.N., Okladnikov S.M., Oksenoit G.K., Ryabushkin B.T., Smelov P.A., Surinov A.E., Tatarinov A.A., Khamzin R.A., Khoroshilov A.V., Shapoval I.N. *Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik*. (Russian statistical yearbook.) 2019. M.: Rosstat. 2019; 708 p. (In Russ.)]
2. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. *Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти*. 2-е изд. М.: Медпрактика-М. 2018; 247 с. [Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Bojcov S.A. *Natsional'nye rekomendatsii po opredeleniyu riska i profilaktike vnezapnoy serdchnoy smerti*. (National guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death.) 2nd ed. Moscow: Medpraktika-M. 2018; 247 p. (In Russ.)]
3. Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В., Юсова И.А., Струкова В.В. Частота и структура внезапной сердечной смерти трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смерти трудоспособного населения Брянской области). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12 (1): 45–50. [Linchak R.M., Nedbaykin A.M., Sementsova E.V., Yusova I.A., Strukova V.V. Incidence and structure of sudden cardiac death among working population of the Bryansk region. GERMINA register data. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016; 12 (1): 45–50. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-45-50.
4. Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Акиннина С.А., Фурменко Г.И. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Рос. кардиол. ж.* 2011; 16 (2): 59–64. [Boytsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Akinina S.A., Furmenko G.I. Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: results of the Russian multi-centre epidemiological study of mortality, morbidity, and diagnostics and treatment quality in acute CHD (resonance). *Russian Journal of Cardiology*. 2011; 16 (2): 59–64. (In Russ.)]
5. Зайцев Д.Н., Василенко П.В., Говорин А.В., Василенко Е.А., Муха Н.В., Филёв А.П., Брижко А.Н., Петрова Н.Г., Сазонова Е.А. Результаты регистра внезапной сердечной смерти населения Забайкальского края (ЗОДИАК) 2017–2019 гг. *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (11): 108–114. [Zaitsev D.N., Vasilenko P.V., Govorin A.V., Vasilenko E.A., Mukha N.V., Filev A.P., Brizhko A.N., Petrova N.G., Sazonova E.A. 2019 Sudden cardiac death registry of the Zabaykalsky Krai population (ZODIAC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (11): 108–114. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3997.
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (5): 121–193. [Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (5): 121–193. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826.
7. Abondio P., Sazzini M., Garagnani P., Boattini A., Monti D., Franceschi C., Luiselli D., Giuliani C. The genetic variability of APOE in different human populations and its implications for longevity. *Genes*. 2019; 10: 222. DOI: 10.3390/genes10030222.
8. Farup P.G., Rootwelt H., Hestad K. APOE — a genetic marker of comorbidity in subjects with morbid obesity. *BMC Med. Genet.* 2020; 21 (1): 146. DOI: 10.1186/s12881-020-01082-2.
9. Norata G.D., Tsimikas S., Pirillo A., Catapano A.L. Apolipoprotein C-III: From pathophysiology to pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015; 36: 675–687. DOI: 10.1016/j.tips.2015.07.001.
10. Wei L.K., Au A., Teh L.K., Lye H.S. Recent advances in the genetics of hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 956: 561–581. DOI: 10.1007/5584_2016_75.
11. Lin B., Huang Y., Zhang M., Wang J., Wu Y. Association between apolipoprotein C3 Sst I, T-455C, C-482T and C1100T polymorphisms and risk of coronary heart disease. *BMJ Open*. 2014; 4 (1): e004156. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004156.
12. Rodriguez Esparragon F., Lopez Fernandez J.C., Buset Rios N., Garcia-Bello M.A., Hernández-Velázquez E., Cappiello L., Rodríguez-Pérez J.C. Paraoxonase 1 and 2 gene variants and the ischemic stroke risk in Gran Canaria population: An association study and meta-analysis. *Int. J. Neurosci.* 2017; 127 (3): 191–198. DOI: 10.3109/00207454.2016.1165675.
13. Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г., Мартынович Т.В., Федотов Э.А. Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм генов, ассоциированный с кардиоваскулярным риском, у молодых, относительно здоровых лиц. *Кардиоваск. терапия и профил.* 2019; 18 (2): 45–50. [Elkina A.Yu., Akimova N.S., Schwartz Yu.G., Martynovich T.V., Fedotov E.A. Vascular control parameters and gene polymorphism associated with cardiovascular risk in young and relatively healthy individuals. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019; 18 (2): 45–50. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2-45-50.
14. Zhang Z., Ou J., Cai P., Niu B., Li J. Association between the PON1 Q192R polymorphism and coronary heart disease in Chinese: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (26): e11151. DOI: 10.1097/MD.0000000000001151.
15. Wang J., Du S., Wang J., Zhu M., Wen X., Yang W. Association of the lipoprotein lipase gene Ser447Ter polymorphism with hypertension and blood pressure variation: Evidence from an updated meta-analysis. *Clin. Exp. Hypertens.* 2017; 39 (7): 655–664. DOI: 10.1080/10641963.2017.1313848.

16. Zhao X., Ren Y., Li H., Wu Y. Association of LIPC -250G/A and -514C/T polymorphisms and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2018; 17 (1): 238. DOI: 10.1186/s12944-018-0884-4.
17. Verma P., Verma D.K., Sethi R., Singh S., Krishna A. The rs2070895 (-250G/A) single nucleotide polymorphism in hepatic lipase (HL) gene and the risk of coronary artery disease in North Indian population: a case-control study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (8): GC01–GC06. DOI: 10.7860/JCDR/2016/20496.8378.
18. Kulminski A.M., Raghavachari N., Arbeev K.G., Culminkaya I., Arbeeva L., Wu D., Ukraintseva S.V., Christensen K., Yashin A.I. Protective role of the apolipoprotein E2 allele in age-related disease traits and survival: evidence from the long life family study. *Biogerontology.* 2016; 17: 893–905. DOI: 10.1007/s10522-016-9659-3.
19. Au A., Griffiths L.R., Irene L., Kooi C.W., Wei L.K. The impact of APOA5, APOB, APOC3 and ABCA1 gene polymorphisms on ischemic stroke: Evidence from a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2017; 265: 60–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.003.
20. Тришкин Д.В., Фисун А.Я., Макиев Р.Г., Черкашин Д.В. Современное состояние и перспективы развития персонализированной медицины, высоко-технологичного здравоохранения и технологий здоровьесбережения в медицинской службе Вооружённых сил Российской Федерации. *Вестн. Рос. военно-мед. академии.* 2019; (3): 145–150. [Trishkin D.V., Fisun A.Ya., Makiyev R.G., Cherkashin D.V. Current state and prospects of development of personalized medicine, high-tech health care and health saving technologies in the medical service of the Armed forces of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military medical academy.* 2019; (3): 145–150. (In Russ.)]
21. Cao L., Li Q., Chen X. The HindIII and PvuII polymorphisms of lipoprotein lipase (LPL) gene reduce the risk of ischemic stroke (IS): a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (18): e0483. DOI: 10.1097/MD.00000000000010483.
22. Ren L., Ren X. Meta-analyses of four polymorphisms of lipoprotein lipase associated with the risk of Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2016; 619: 73–78. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.03.021.
23. Goodarzynejad H., Boroumand M., Behmanesh M., Ziaee S., Jalali A., Pourgholi L. Association between the hepatic lipase promoter region polymorphism (-514 C/T) and the presence and severity of premature coronary artery disease. *J. Tehran. Heart Cent.* 2017; 12: 119–127. PMID: 29062379.

Некоторые показатели дисфункции левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от уровня матриксных металлопротеиназ и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа

Татьяна Владимировна Калинкина*, Наталья Викторовна Ларёва,
Марина Владимировна Чистякова

Читинская государственная медицинская академия,
г. Чита, Россия

Реферат

Цель. Изучить уровень матриксных металлопротеиназ 1-го и 2-го типов и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа, а также показатель глобальной деформации миокарда левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью 1–2-й стадии в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка.

Методы. Обследованы 114 больных (40 женщин и 74 мужчины) с гипертонической болезнью 1–2-й стадии, находившихся под наблюдением в кардиологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница ст. Чита II». Средний возраст больных составил $42 \pm 8,3$ года. Диастолическую функцию левого желудочка исследовали с помощью импульсно-волнового режима доплеровской визуализации тканей из апикального доступа на уровне четырёх камер. Всем обследуемым проводили количественное определение в сыворотке крови матриксной металлопротеиназы-1, матриксной металлопротеиназы-2 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа на аппарате автоматического иммуноферментного анализатора с использованием готовых наборов.

Результаты. При изучении уровня матриксных металлопротеиназ-1 и -2 было выявлено увеличение значения данного показателя в группе пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией на 46 и 47% соответственно на фоне повышения количества тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 ($p=0,049$). У пациентов с нарушением диастолы выявлено снижение глобальной продольной деформации миокарда на 22,8% по сравнению с больными без нарушения диастолы ($p<0,05$). В процессе анализа была выявлена умеренная положительная связь между глобальной продольной деформацией левого желудочка и матриксной металлопротеиназой-2 ($r=0,64$, $p<0,05$).

Вывод. У пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка снижение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка взаимосвязано с уровнем матриксной металлопротеиназы-2; тканевой ингибитор металлопротеиназ 1-го типа не связан с глобальной деформацией миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция, матриксные металлопротеиназы, гипертрофия миокарда.

Для цитирования: Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М.В. Некоторые показатели дисфункции левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от уровня матриксных металлопротеиназ и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 815–820. DOI: 10.17816/KMJ2021-815.

Some indicators of left ventricular dysfunction in hypertensive patients, depending on the level of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase-1

T.V. Kalinkina, N.V. Lareva, M.V. Chistyakova
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

Aim. To study the level of matrix metalloproteinases-1 and -2, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1, the indicator of left ventricular myocardial deformation in patients with stage 1–2 hypertension.

Methods. 114 patients (40 women and 74 men) with hypertension of 1–2 stages observed in the cardiology “Department of the Road clinical hospital Chita II” were examined. The median age was 42 ± 8.3 years. Left ventricular diastolic function was studied by using tissue Doppler imaging in apical four-chamber views. Serum matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-2, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 levels were measured in all patients on automated immunoassay analyzers using ready-to-use ELISA kits.

Results. An increase in serum levels of matrix metalloproteinases-1 and -2 in the group of patients with hypertension and diastolic dysfunction by 46 and 47%, respectively, was found against increased levels of serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ($p=0.049$). In patients with diastole dysfunction, myocardial global longitudinal strain was decreased in was observed by 22.8% compared with patients without diastole dysfunction ($p < 0.05$). The analysis revealed a moderate negative relationship between left ventricular global longitudinal strain and the serum levels of metalloproteinases-2 ($r=0.64$, $p < 0.05$).

Conclusion. In patients with hypertension and left ventricular diastolic dysfunction, a decrease in left ventricular global longitudinal strain is associated with the serum level of matrix metalloproteinase-2; a tissue inhibitor of metalloproteinases-1 is unrelated to left ventricular global myocardial strain.

Keywords: arterial hypertension, diastolic dysfunction, matrix metalloproteinases, MMPs, myocardial hypertrophy.

For citation: Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V. Some indicators of left ventricular dysfunction in hypertensive patients, depending on the level of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase-1. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 815–820. DOI: 10.17816/KMJ2021-815.

Актуальность. Результаты исследования ЭПОХА, проведённого в 2003–2005 гг. в четырёх регионах европейской части Российской Федерации, показали, что лишь 9% пациентов имели сниженную фракцию выброса $<40\%$, основной контингент (фракция выброса от 20 до 40%) составили 20% больных с хронической сердечной недостаточностью, а у 71% сократительная функция вообще не страдала [1]. Процессы увеличения накопления коллагена в экстрацеллюлярном матриксе и диастолическая дисфункция (ДД), наряду с нарушением нитроксид-продуцирующей функции эндотелия, дисбалансом системы предсердных пептидов, нарушением в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе — механизмы развития сердечной недостаточности у пациентов с гипертонической болезнью [2].

Основной путь, реализующий профиброгенный эффект у данной категории больных, — воздействие ангиотензина II на систему металлопротеиназы-1 (MMP1) и её тканевого ингибитора [1]. Матриксные металлопротеиназы (MMP) — эндопептидазы, которые непосредственно участвуют в расщеплении коллагена. При этом активированные MMP могут быть полностью заблокированы тканевыми ингибиторами MMP [3].

Также известно, что уровень тканевого ингибитора MMP1 в крови влияет на развитие хронической сердечной недостаточности, будучи предиктором нарушения диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) сердца.

В связи с этим некоторые авторы рассматривают данный показатель как потенциальный маркер неинвазивной диагностики фиброза [4–6].

В свете современных достижений в изучении сердечной недостаточности [5–7] можно предполагать взаимосвязь нарушений в системе MMP и деформации ЛЖ, а также их влияние на прогрессирование диастолической сердечной недостаточности у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ). Однако в литературе нет данных о том, какие из перечисленных механизмов вносят свой вклад в систолическую дисфункцию у данной категории больных при нарушении расслабления миокарда без гипертрофии.

Цель исследования — изучить уровень MMP1 и MMP2, а также тканевого ингибитора MMP1 во взаимосвязи с показателем глобальной деформации миокарда ЛЖ у пациентов с ГБ 1–2-й стадии в зависимости от наличия ДД ЛЖ.

Материал и методы исследования. Обследованы 114 больных (40 женщин и 74 мужчины) с ГБ 1–2-й стадии, находившихся под наблюдением в кардиологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница ст. Чита II» с 2017 по 2020 г. Гипотензивную терапию пациенты не получали, так как были направлены с медицинского осмотра, и диагноз им был выставлен впервые. Всех больных обследовали перед назначением гипотензивной терапии.

Исследуемые пациенты с ГБ были разделены на две группы в зависимости от наличия ДД: первая группа — ГБ с нормальной диасто-

лой (43 пациента, 58%), вторая группа — ГБ с нарушением ДД (31 больной, 42%).

В группе пациентов с ГБ без ДД средний возраст больных составил $42 \pm 8,3$ года, женщины были старше мужчин (соответственно $44,84 \pm 1,13$ и $40,03 \pm 1,15$ года, $p=0,67$). Длительность заболевания в первой группе в среднем составила $9,2 \pm 0,6$ года (у мужчин $8,33 \pm 0,75$ года, у женщин $10,55 \pm 0,97$ года, $p=0,51$).

У пациентов с ГБ в сочетании с ДД средний возраст больных составил $42 \pm 4,9$ года, женщины были также старше мужчин (соответственно $44,7 \pm 4,3$ и $43,5 \pm 3,2$ года, $p=0,74$). Длительность заболевания во второй группе в среднем составила $10,3 \pm 2,1$ года (у мужчин $10,4 \pm 0,8$ года, у женщин $9,1 \pm 1,1$ года, $p=0,59$).

Семейный анамнез, отягощённый сердечно-сосудистыми заболеваниями (ГБ, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения у родственников первой степени родства), отмечен у 102 (92,9%) больных.

В контрольную группу вошли 35 здоровых человек по результатам медосмотра, без вредных привычек и признаков сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний, добровольно согласившихся принять участие в исследовании. Средний возраст составил $40,1 \pm 1,49$ года у мужчин (23 человека) и $42,8 \pm 4,3$ года у женщин (12 человек), что было сопоставимо с пациентами первой и второй групп ($p=0,62$ и $p=0,74$ соответственно).

Диагноз верифицировали на основании анализа клинических данных, а также клинико-инструментальных исследований, включавших суточное мониторирование артериального давления, электрокардиографию по общепринятым методикам.

Критерий включения в исследование: наличие ГБ 1–2-й стадии, 1–2-й степени, риск 2–3. Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, симптоматические артериальные гипертензии.

Для выявления наиболее ранних изменений глобальной продольной деформации ЛЖ в исследование вошли больные ГБ с индексом массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) до 110 г/м^2 и относительной толщиной стенок ЛЖ до 0,45 у пациентов с ГБ без ДД (первая группа) и в сочетании с ДД (вторая группа).

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом 31 января 2017 г., протокол №83.

Выполняли доплеровскую эхокардиографию по стандартной методике в положении больного на левом боку на аппарате VIVIDЕ 95 с мультисекторным (1,5–4,6 МГц) матричным

датчиком M5S в режиме второй гармоники. Определяли толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки, ММЛЖ рассчитывали по формуле Cube , индекс ММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, рассчитывали относительную толщину стенок ЛЖ.

Объёмные показатели ЛЖ и предсердия получали в В-режиме при обведении границ эндокарда в апикальных 4- и 2-камерных позициях в систолу и диастолу (метод дисков), индекс объёма левого предсердия рассчитывали как отношение объёма левого предсердия к площади поверхности тела. ДД ЛЖ исследовали с помощью импульсно-волнового режима доплеровской визуализации тканей из апикального доступа на уровне четырёх камер. Доплеровский спектр регистрировали от медиального и латерального отделов фиброзного кольца митрального клапана, оценивали скорость E_m , отношение E/E_m . Для получения максимальных значений скоростей при доплеровской визуализации тканей угол между направлением луча и продольным движением структур старались сделать минимальным.

У всех пациентов оценивали диастолическую функцию ЛЖ в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии/Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (2016) [8]. В соответствии с данными рекомендациями о наличии ДД ЛЖ судили по следующим критериям: отношение $E/E_m > 14$, скорость медиальной части фиброзного кольца митрального клапана $E_m < 7 \text{ см/с}$, латеральной части — $E_m < 10 \text{ см/с}$, индекс объёма левого предсердия $> 34 \text{ мл/м}^2$, максимальная скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8 \text{ м/с}$. Выявление 3 критериев и более расценивали как наличие ДД ЛЖ, при наличии 1 признака устанавливали нормальную диастолу ЛЖ, обнаружение 2 из перечисленных критериев расценивали как неопределённый результат.

Всем обследуемым проводили количественное определение в сыворотке крови MMP1, MMP2 и тканевого ингибитора MMP1 на базе Научно-исследовательского института молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» на аппарате автоматического иммуноферментного анализатора с использованием готовых наборов AbFron-tiershuman MMP-1 ELISA, QuantikineMMP-2 Immunoassay R&D Systems (Minneapolis, USA). Изучали отношение MMP1 и MMP2 к тканевому ингибитору MMP1.

Глобальную продольную деформацию исследовали методом недоплеровского режима

Таблица 1. Содержание металлопротеиназ и их тканевого ингибитора

Показатель	Пациенты с ГБ без ДД ЛЖ (n=43)	Пациенты с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ (n=31)	Контрольная группа (n=35)
ММР1, нг/мл	47,7±13,2	101,1±10,4*	46,5±26,1
ММР2, нг/мл	1216,1±189,8	2519,0±233,9**	1186,9±64,0
Тканевой ингибитор ММР1, нг/мл	73,9±11,3	157,1±35,4***	71,9±7,5

Примечание: * $p=0,047$, ** $p=0,034$, *** $p=0,002$ при сравнении пациентов с ДД ЛЖ и без таковой; ГБ — гипертоническая болезнь; ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка; ММР1 и ММР2 — матриксные металлопротеиназы 1-го и 2-го типов.

двухмерной серошкальной деформации. Исследование проводили из верхушечного доступа в позиции по длинной оси, регистрировали миокард ЛЖ с оптимальной визуализацией всех сегментов, с частотой кадров от 50 до 80 в секунду, при стабильной регистрации электрокардиографии. Чётко трассировали эндокард, эпикардальная поверхность трассировалась автоматически. Программа автоматически рассчитывала от кадра к кадру смещение картины пятен в пределах зоны интереса на протяжении всего сердечного цикла. После оптимизации зоны интереса программным обеспечением генерировались кривые стрейна для каждого сегмента.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного обеспечения Statistica 6.0. Нормальность распределения выборок оценивали с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Для сравнения двух выборок непрерывных независимых данных применяли U-тест Манна–Уитни с коррекцией полученных p -value с помощью теста Бенджамини–Хохберга ввиду проведения процедуры множественного сравнения. Анализ нескольких выборок данных непрерывного типа производили с помощью H-теста Краскела–Уоллиса. Корреляционный анализ осуществлён с помощью теста Спирмена, учитывающего ненормальный характер распределения выборок. Данные в работе представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (Mean±SD).

Результаты и обсуждение. При изучении уровня ММР1 было выявлено увеличение значения данного показателя в группе пациентов с ГБ в сочетании с нарушением расслабления миокарда в фазу диастолы на 46% по сравнению с группой пациентов без нарушения диастолы. В то время как достоверных различий данного показателя между первой и контрольной группами наблюдения выявлено не было (табл. 1).

Также обнаружены различия в группах обследованных по уровню ММР2. У пациентов

второй группы зарегистрировано увеличение концентрации данного показателя на 47% по сравнению с больными первой группы и на 53% по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1).

Согласно данным исследования С. Laviades и соавт., уровень ММР1 у здоровых людей и пациентов с ГБ 1-й стадии, так же как и в нашем исследовании, достоверно не различался [9]. Однако эти авторы показали, что концентрация тканевого ингибитора ММР1 была выше у пациентов с гипертрофией ЛЖ на фоне ГБ. Вероятно, это связано с неадекватным расщеплением коллагена на фоне его повышенного синтеза.

В нашем исследовании уровень тканевого ингибитора ММР1 был выше у пациентов с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ на 42% по сравнению с группой больных без нарушения диастолы. При этом статистически значимых различий между первой и контрольной группами не выявлено (см. табл. 1). При исследовании отношения ММР1 и ММР2 к тканевому ингибитору ММР1 достоверной разницы между группами не выявлено ($p=0,623$).

При исследовании эхокардиографических показателей (табл. 2) отмечено небольшое увеличение индекса ММЛЖ у больных ГБ с нарастанием стадии заболевания (у пациентов второй группы данный показатель был выше на 7,2% по сравнению с первой группой, $p > 0,5$).

Изучение глобальной продольной деформации миокарда в зависимости от наличия ДД (см. табл. 2) показало, что в группе пациентов с ГБ в сочетании с нарушением диастолы ЛЖ данный показатель был ниже на 22,8%, чем у больных без нарушения диастолы ($p=0,048$). По сравнению с контролем в первой и второй группах зарегистрировано снижение глобальной продольной деформации миокарда на 23,3 и 40,7% соответственно ($p=0,035$ и $p=0,008$). Наши данные согласуются с выводами по исследованию деформации миокарда О.А. Марсальской и соавт. [10]. В настоящее время глобальную продольную деформацию считают

Таблица 2. Кардиогемодинамические показатели у пациентов с гипертонической болезнью

Показатель	Первая группа, пациенты с гипертонической болезнью без диастолической дисфункции левого желудочка	Вторая группа, пациенты с гипертонической болезнью и диастолической дисфункцией левого желудочка	Третья группа, контроль
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	31,1±3,2	36±1,1*	29±1,7
Относительная толщина стенок левого желудочка	0,4	0,45	0,35
Скорость потока трикуспидальной регургитации, мм/с	242,41±21,71	261,12±5,07	220,33±15,48
Глобальная продольная деформация левого желудочка	16,90±2,08*	12,96±1,62	21,89±0,64*
Частота сердечных сокращений	71,50±8,28	71,70±3,82	73,67±6,08
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	94,21±31,30	101,25±20,40	81,30±8,78
Давление наполнения левого желудочка (Е/Em)	9,25±1,24	10,56±3,07	6,37±0,88*

Примечание: *p > 0,005 по сравнению с группой контроля.

ранним маркёром систолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных ГБ [10, 11].

Вероятно, вследствие повышения артериального давления происходит ремоделирование с увеличением ММЛЖ, причём более выраженное в группе больных с ДД ЛЖ. При гипертрофии ЛЖ происходит деформация кардиомиоцитов, а также артериол, питающих миокард. При этом жёсткость миокарда увеличивается [11–13]. В результате наблюдали снижение скоростей на фиброзном кольце митрального клапана из-за увеличения жёсткости миокарда межжелудочковой перегородки и стенок ЛЖ. Возможно, поэтому изменение глобальной продольной деформации ЛЖ было ранним признаком нарушения сократимости миокарда у больных ГБ в сочетании с нарушением диастолического расслабления.

Остаются невыясненными вопросы формирования и прогрессирования сердечной недостаточности при сохранённой фракции выброса у пациентов с ГБ. В связи с этим был проведён корреляционный анализ связи количества ММР с вышеуказанными эхокардиографическими показателями. Выявлена умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией ЛЖ и ММР2 ($r = -0,64$, $p < 0,05$), что подтверждает мнение о вкладе ММР2 в развитие систолической дисфункции у пациентов с ГБ.

Вероятно, выявленная корреляция глобальной продольной деформации ЛЖ только с ММР2 связана с тем, что пациенты с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ не имели высоких показателей индекса ММЛЖ, так как нужны были

ранние, доклинические признаки систолической дисфункции у данной категории больных.

Таким образом, с учётом вышеуказанных результатов, у пациентов с ГБ необходимо проводить более детальное профилактическое обследование, включающее не только стандартную эхокардиографию, но и изучение глобальной продольной деформации ЛЖ, скорости фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки, а также ММР1, ММР2 и тканевого ингибитора ММР1.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка снижение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка связано с уровнем матриксной металлопротеиназы 2-го типа.

2. Тканевой ингибитор металлопротеиназы 1-го типа не связан с глобальной деформацией миокарда левого желудочка.

Участие авторов. Т.В.К. — сбор материала, обзор литературы, анализ полученных данных, написание текста; Н.В.Л. — концепция и дизайн исследования; М.В.Ч. — диагностические исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. *Сердечная недостаточность*.

2002; 3 (4): 161–163. [Belenkov Yu.N. Left ventricular remodeling: a comprehensive approach. *Russian heart failure journal*. 2002; 3 (4): 161–163. (In Russ.)]

2. Разин В.А., Гимаев Р.Х., Мовчан Е.В. Миокардиальный фиброз и инсулиноподобный фактор роста-1 при артериальной гипертензии, связь со структурно-функциональными изменениями сердца. *Терапевт.* 2012; (3): 4–8. [Razin V.A., Gimaev R.H., Movchan E.V. Myocardial fibrosis and insulin-like growth factor-1 in arterial hypertension, connection with structural and functional changes of the heart. *Therapist*. 2012; (3): 4–8. (In Russ.)]

3. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Ж. акушерства и женских болезней.* 2012; 61 (1): 113–125. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2012; 61 (1): 113–125. (In Russ.)]

4. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Торим Ю.Ю., Ефремов Е.В., Сафронов И.Д., Пустоветова М.Г., Карпов Р.С. Оценка роли полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы-3 в развитии хронической сердечной недостаточности. *Терап. архив.* 2015; (4): 8–12. [Teplyakov A.T., Berezikova E.N., Shilov S.N., Grakova E.V., Torim Yu.Yu., Efremov A.V., Saffronov I.D., Pustovetova M.G., Karpov R.S. Assessment of the role of matrix metalloproteinase-3 gene polymorphism in the development of chronic heart failure. *Therapeutic archiv*. 2015; (4): 8–12. (In Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh20158748-12.

5. Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Горбунов В.В., Чистякова М.В. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных гипертонической болезнью в формировании диастолической дисфункции. *Забайкальский мед. вестн.* 2019; (1): 25–32. [Kalinkina T.V., Lareva N.V., Gorbunov V.V., Chistyakova M.V. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients in the formation of diastolic dysfunction. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik*. 2019; (1): 25–32. (In Russ.)]

6. Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М.В., Емельянова О.Н. Генетические аспекты дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью. *Забайкальский мед. вестн.* 2017; (4): 7–11. [Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V., Emelyanova O.N. Genetic aspects of endothelium dysfunction in hypertensive patients. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik*. 2017; (4): 7–11. (In Russ.)]

7. Просяник В.И., Серебрякова О.В., Серкин Д.М., Хачерян М.К., Бакалова Ю.В., Гончарова Е.В. Матрикс-

ные металлопротеиназы при диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Забайкальский мед. вестн.* 2019; (4): 97–104. [Prosyani V.I., Serebryakova O.V., Serkin D.M., Khacheryan M.K., Bakalova Yu.V., Goncharova E.V. Matrix metalloproteinases in type 1 diabetic patients with diabetic cardiomyopathy. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik*. 2019; (4): 97–104. (In Russ.)]

8. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. J. Heart Failure*. 2016; 18: 891–975. DOI: 10.1002/ehf.592.

9. Laviades C., Varo N., Fernandez J. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. *Circulation*. 1998; 98: 535–540. DOI: 10.1161/01.CIR.98.6.535.

10. Марсальская О.А., Никифоров В.С. Деформация левого желудочка и левого предсердия у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии.* 2015; 12 (4): 18–22. [Marsalskaya O.A., Nikiforov V.S. Longitudinal deformation of the left ventricle and the left atrium in workers of railway transport with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (4): 18–22. (In Russ.)] DOI: 10.26442/SG29106.

11. Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М.В., Горбунов В.В. Взаимосвязь дисфункции эндотелия и развития диастолической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2020; 16 (3): 370–376. [Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V., Gorbunov V.V. The relationship of endothelial dysfunction with the development of diastolic heart failure in patients with hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 16 (3): 370–376. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2020-05-04.

12. Ларина В.Н. Выбор эффективного диуретика для терапии хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе: доводы в пользу торасемида. *Consilium med.* 2018; 20 (10): 29–35. [Larina V.N. Choice of effective diuretic for congestive heart failure treatment at the outpatient stage: arguments for torasemide use. *Consilium medicum*. 2018; 20 (10): 29–35. (In Russ.)] DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.29-35.

13. Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Новые аспекты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса: фокус на маркёры воспаления. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2014; 10 (3): 317–321. [Drapkina O.M., Palatkina L.O. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10 (3): 317–321. (In Russ.)]

Изучение показателей иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов с сочетанной аллергической патологией

Сергей Андреевич Нора*, Георгий Сергеевич Архипов,
Екатерина Ивановна Архипова, Наталья Николаевна Никитина,
Степан Вячеславович Буйкин

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого,
г. Великий Новгород, Россия

Реферат

Цель. Изучить показатели иммунного статуса и проявления аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов на территории Новгородской области.

Методы. Были исследованы данные ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территории Новгородской области, за период с 2000 по 2021 г. Всего изучено 1020 случаев ВИЧ-инфицирования, в которых у 121 (12%) пациента выявлены аллергические реакции. У пациентов с аллергическими проявлениями был проведён количественный анализ содержания рибонуклеиновой кислоты ВИЧ 1-го типа методом полимеразной цепной реакции, оценены показатели иммунного статуса (содержание лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, уровни клеток CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, иммунорегуляторный индекс). При статистической обработке использовали критерий Стьюдента (t) для оценки статистической значимости различий показателей иммунного статуса и критерий χ^2 Пирсона для оценки статистической значимости различий аллергических проявлений у пациентов с ВИЧ.

Результаты. В ходе исследования испытуемые были разделены на две группы в зависимости от уровня вирусной нагрузки ВИЧ. Анализ данных выборок по критерию χ^2 Пирсона показал значимую ($p < 0,012$) взаимосвязь между высокой вирусной нагрузкой и развитием лекарственной аллергии у ВИЧ-инфицированных. Среди испытуемых была определена следующая этиология аллергических реакций: лекарственная (59%), пищевая (19%), пыльцевая (5,7%), бытовая (5,7%), химическая (1,9%), неуточнённая (6,7%). Изучение иммунного статуса у двух групп испытуемых не выявило статистически значимых различий. Изучение показателей иммунного статуса пациентов с ВИЧ-инфекцией и лекарственной аллергией, но с разным уровнем вирусной нагрузки показало статистически значимое различие содержания CD3⁺-клеток ($p < 0,003$): выявлен их более высокий уровень у пациентов с лекарственной аллергией и определяемой вирусной нагрузкой.

Вывод. Выявлены статистически значимые различия иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов с лекарственной аллергией, проживающих на территории Новгородской области, по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами без признаков аллергической патологии.

Ключевые слова: ВИЧ, аллергия, иммунология, лекарственная гиперчувствительность.

Для цитирования: Нора С.А., Архипов Г.С., Архипова Е.И., Никитина Н.Н., Буйкин С.В. Изучение показателей иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов с сочетанной аллергической патологией. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 821–826. DOI: 10.17816/KMJ2021-821.

Study of indicators of the immune status in HIV-infected patients with concurrent allergic pathology

S.A. Nora, G.S. Arkhipov, E.I. Arkhipova, N.N. Nikitina, S.V. Buikin
Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Abstract

Aim. To study the indicators of the immune status and manifestations of allergic diseases in HIV-infected patients in the Novgorod region.

Methods. We studied the data of HIV-infected patients living in the Novgorod region for the years 2000–2021. A total of 1020 cases of HIV infection were studied, in which 121 (12%) patients were diagnosed with allergic

reactions. In patients with allergic manifestations, the human immunodeficiency virus type 1 ribonucleic acid content was measured by the polymerase chain reaction method, and the indicators of the immune status (the content of lymphocytes, eosinophils, basophils, the levels of CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ cells, immunoregulatory index) were assessed. For statistical analysis, the Student's test (t) was used to assess the statistical significance of differences in immune status indicators, and the Pearson χ^2 test to assess the statistical significance of differences in allergic manifestations in patients with HIV.

Results. The subjects of the study were divided into 2 groups based on the levels of HIV viral load. Analysis of these groups using the Pearson χ^2 test showed a statistically significant ($p < 0.012$) correlation between high viral load and the development of drug hypersensitivity reaction in HIV-infected patients. The following etiology of allergic reactions was determined among the subjects: drug (59%), food (19%), pollen (5.7%), household (5.7%), chemical (1.9%), unspecified (6.7%). The study of the immune status in two groups did not reveal statistically significant differences ($p > 0.05$). The study of the immune status indicators in HIV-infected patients with drug hypersensitivity reactions and different levels of viral load revealed a significantly higher level of CD3⁺ cells ($p < 0.003$) in patients with drug hypersensitivity reactions and detectable viral load.

Conclusion. The study revealed statistically significant differences in the immune status of HIV-infected patients with drug hypersensitivity reactions living in the Novgorod region compared with HIV-infected patients without drug allergies.

Keywords: HIV, allergy, immunology, drug hypersensitivity.

For citation: Nora S.A., Arkhipov G.S., Arkhipova E.I., Nikitina N.N., Buikin S.V. Study of indicators of the immune status in HIV-infected patients with concurrent allergic pathology. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 821–826. DOI: 10.17816/KMJ2021-821.

Актуальность. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), — причина иммунологических альтераций, однако может приводить к развитию аллергических и других иммунологических заболеваний. Обнаружена широкая распространённость аллергических ринитов и неинфекционных лёгочных осложнений среди ВИЧ-инфицированных [1]. Нередки случаи и лекарственной аллергии, возникающей у ВИЧ-пациентов, на самые разные группы лекарственных средств, в том числе и на антиретровирусные препараты [2, 3].

Важные аспекты патофизиологии ВИЧ-инфекции, связанные с клиникой, диагностикой и терапией, обязательно следует учитывать при лечении аллергических заболеваний. Понимание взаимодействия между ВИЧ и реакциями гиперчувствительности может способствовать формированию более эффективного и грамотного подхода к лечению ВИЧ-инфицированных пациентов.

ВИЧ — объединённое название группы РНК-содержащих¹ вирусов семейства ретровирусов, по генетическим характеристикам подразделяющихся на два типа: ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Несмотря на то обстоятельство, что первый зарегистрированный случай инфицирования ВИЧ датируется 1981 г., данные эпидемиологического и филогенетического анализа свидетельствуют о том, что человеческая популяция стала подвержена ВИЧ ещё в 1920–1940 гг. [4].

В мире проживают более 38 млн ВИЧ-инфицированных, из которых более миллиона — граждане РФ. [5]

Мишенями ВИЧ становятся CD4⁺-лимфоциты (Т-хелперы) — одни из важнейших клеток иммунной системы человека. Поражённые Т-хелперы элиминируются из крови ВИЧ-инфицированного несколькими путями. При снижении числа клеток CD4⁺ <300/мкл иммунный ответ организма ослабевает настолько, что человек становится подвержен оппортунистическим инфекциям и неопластическим процессам [4].

Гипериммуноглобулинемия Е — повышение уровня иммуноглобулина Е (IgE) выше 2000 МЕ/мл. Она ассоциирована с такими состояниями, как аллергические заболевания, глистные инвазии, первичные иммунодефициты, а также синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД) [6]. При ВИЧ-инфекции повышение количества IgE связывают с нарушением Т-клеточной регуляции, оппортунистическими заболеваниями, возрастанием аллергических манифестаций. Повышение уровня IgE не является постоянным диагностическим признаком на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Тем не менее, в исследовании [7] среди группы испытуемых обнаружено стойкое повышение уровня IgE на ранних стадиях инфекции, вызываемой ВИЧ-1. Нарушение синтеза IgE при ВИЧ-инфекции может быть обусловлено изменениями в цитокиновом профиле Т-хелперов 1-го типа и Т-хелперов 2-го типа (интерферон γ

¹ РНК — рибонуклеиновая кислота.

и интерлейкин-4 соответственно) по мере прогрессирования заболевания [8].

Среди людей, живущих с ВИЧ, известны случаи таких аллергических заболеваний, как ринит, астма, кожные высыпания, характерные для атопической экземы, лекарственная гиперчувствительность, дерматит. Существует мнение, что атопия при ВИЧ-инфекции бывает следствием генетической предрасположенности и действия факторов окружающей среды [9, 10]. Помимо этого, гиперреактивный ответ на экзоаллергены подвергается модификациям, ассоциированным с Th2-опосредованным иммунным ответом. Обнаружена явная зависимость между числом CD8⁺-лимфоцитов и выраженностью симптомов аллергических заболеваний, в патофизиологии которых CD8⁺-клетки играют существенную роль, в том числе и в контексте ВИЧ-инфекции [8].

Лекарственная гиперчувствительность у ВИЧ-инфицированных встречается в 100 раз чаще, чем у ВИЧ-негативных. К препаратам, наиболее часто вызывающим реакции гиперчувствительности у ВИЧ-инфицированных, относятся β-лактамы, антибиотики, противотуберкулёзные, антиретровирусные, нестероидные противовоспалительные средства и антиконвульсанты [3].

Вполне возможно, что причинами развития лекарственной аллергии при ВИЧ-инфекции становятся нарушение регуляции Т- и В-лимфоцитов иммунной системы, а также изменения в лекарственном метаболизме, окислительный стресс, цитокиновый профиль, гиперреактивация иммунной системы и генетические факторы. Существует мнение, что реакции лекарственной гиперчувствительности при ВИЧ-инфекции нельзя отнести ни к одному типу реакций по классификации Джелла и Кумбса [3].

Возможны несколько механизмов развития аллергических реакций при ВИЧ-инфекции. Во-первых, вирусные частицы ВИЧ могут быть специфическим триггером развития аллергии [9], во-вторых, известно, что предикторы развития аллергии у человека заложены в его генах [10–12], в-третьих, аллергозы могут быть следствием эозинофильного воспаления, вызванного гельминтами [13].

Авторы уже изучали вопрос коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии [14]. Кроме того, было показано, что среди ВИЧ-инфицированных лекарственная гиперчувствительность встречается чаще, чем в общей популяции [15].

Цель настоящего исследования — изучение показателей иммунного статуса и проявлений

аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов на территории Новгородской области за период с 2000 по 2021 г.

Для достижения заявленной цели были поставлены следующие задачи.

1. Определить распространённость аллергических заболеваний среди ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территории Великого Новгорода и Новгородской области.

2. Выявить статистически значимые различия между ВИЧ-инфицированными пациентами с лекарственной аллергией и ВИЧ-инфицированными пациентами без аллергических реакций по фактору наличия или отсутствия определяемой вирусной нагрузки.

Материал и методы исследования. Исследованы данные первичной документации пациентов (учётная форма №025-4/у), состоящих на учёте в ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями “Хелпер”» (далее Центр) за период с 2000 по 2021 г.

Проведён анализ данных пациентов Центра, проживающих на территории Новгородской области. Учтена информация об отягощённом аллергологическом анамнезе (наличие в прошлом аллергических заболеваний и аллергических реакций на лекарственные препараты), полученная со слов пациентов и по результатам осмотра врачом-аллергологом. Были изучены данные лабораторных исследований: молекулярно-биологического исследования плазмы крови на количественное содержание РНК ВИЧ-1 методом полимеразной цепной реакции; оценка иммунного статуса (показатели абсолютного и относительного содержания лимфоцитов, Т-хелперов с фенотипом CD3⁺CD4⁺, Т-цитотоксических клеток с фенотипом CD3⁺CD8⁺, иммунорегуляторный индекс CD4/CD8, содержание эозинофилов, базофилов).

Всего было рассмотрено 1020 случаев ВИЧ-инфицирования, из которых отобран 121 случай с выявленной аллергической патологией. В ходе исследования пациенты были поделены на группы в зависимости от показателя вирусной нагрузки. Так, первая группа (n=35) включала пациентов с определяемой (>250 копий/мл) вирусной нагрузкой, а во вторую группу (n=86) были включены ВИЧ-инфицированные пациенты с неопределяемой вирусной нагрузкой (<250 копий/мл). Разделение испытуемых по гендерным и возрастным критериям не осуществляли.

При статистической обработке полученных в ходе исследования данных применяли критерий Стьюдента (t) для оценки статистической

Таблица 1. Распределение испытуемых в зависимости от уровня вирусной нагрузки и наличия лекарственной аллергии

Группа	Пациенты с лекарственной аллергией в анамнезе, n	Пациенты без лекарственной аллергии в анамнезе, n	Всего
Первая (вирусная нагрузка > 250 копий/мл)	14	21	35
Вторая (вирусная нагрузка <250 копий/мл)	56	30	86
Всего	51	70	121

значимости различий средних величин изучаемых показателей иммунного статуса. Также использовали критерий χ^2 Пирсона для оценки статистической значимости различий аллергических проявлений у ВИЧ-инфицированных пациентов (для выявления статистически значимых различий между ВИЧ-инфицированными с лекарственной аллергией и без аллергических реакций по фактору наличия или отсутствия определяемой вирусной нагрузки).

Результаты и обсуждение. Для первичного отбора было рассмотрено 1020 зарегистрированных случаев ВИЧ-инфицирования среди жителей Великого Новгорода и Новгородской области. Учитывали данные первичной документации Центра за период с 2000 по 2021 г. Сведения об отягощённом аллергологическом анамнезе выявлены в 121 случае. Таким образом, можно сделать вывод о том, что аллергические заболевания среди ВИЧ-позитивных пациентов за изучаемый период встречались в Новгородской области в 12% случаев.

В дальнейшем анализе учитывали этиологию аллергического заболевания, вирусную нагрузку (количество копий РНК в 1 мл плазмы крови) и данные иммунного статуса пациентов (показатели уровней лимфоцитов CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, индекса CD4/CD8, общего числа лимфоцитов, эозинофилов и базофилов). В соответствии с показателем вирусной нагрузки были выделены две группы пациентов: со значением вирусной нагрузки >250 копий/мл (определяемая вирусная нагрузка) и <250 копий/мл (неопределяемая вирусная нагрузка).

Аллергические заболевания у испытуемых были представлены различной этиологией: пыльцевая (5,7%), бытовая (5,7%), пищевая (19%), химическая (1,9%), лекарственная (59%), неуточнённая (6,7%). Из клинических проявлений чаще всего зарегистрированы проявления дерматита, крапивницы, папулёзной сыпи, токсикодермии, ринита, атопической бронхиальной астмы. На некоторые лекарственные препараты (преимущественно на антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, препараты для местной

анестезии) были зафиксированы тяжёлые аллергические реакции: ангионевротический отёк, приступы удушья, потеря сознания, о чём есть записи в первичной документации (форма №025-4/у).

Из числа ВИЧ-инфицированных пациентов с зафиксированными случаями аллергических реакций было сформировано две группы (табл. 1). К первой группе (n=35) были отнесены данные пациентов, имеющих аллергические проявления в анамнезе и высокую вирусную нагрузку по данным количественной полимеразной цепной реакции (>250 копий/мл). Ко второй группе (n=86) отнесены пациенты с аллергическими реакциями в анамнезе и неопределяемой вирусной нагрузкой (<250 копий/мл). Анализ данных выборок по критерию χ^2 Пирсона по факту наличия у испытуемых в анамнезе аллергических реакций на лекарственные препараты (лекарственная аллергия) показал статистически значимую ($p < 0,012$) разницу между группами.

Среди испытуемых с лекарственной аллергией зафиксированы аллергические реакции на следующие лекарственные препараты: антибиотики (45%), антигистаминные препараты (4,8%), местные анестетики (50%), препараты антиретровирусной терапии (8%). Среди препаратов антиретровирусной терапии реакции гиперчувствительности вызывали группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ламивудин, абакавир), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (эфавиренз, невирапин), ингибиторов протеазы (лопинавир/ритонавир).

Также были изучены показатели иммунного статуса пациентов (табл. 2). В выделенных группах не было выявлено статистически значимых (t-критерий Стьюдента) изменений показателей иммунного статуса ($p > 0,05$ во всех случаях). В связи с этим можно заключить, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с лекарственной аллергией среди изучаемых показателей иммунного статуса нет специфических маркёров, позволяющих определить предрасположенность к развитию аллергических реакций на лекарственные препараты.

Таблица 2. Показатели иммунного статуса в исследуемых группах по признаку наличия лекарственной аллергии

Группа	M±m							
	Вирусная нагрузка, копий/мл	CD3 ⁺ , %	CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	CD4/CD8, %	Эозино-филы, %	Базо-филы, %	Лимфо-циты, %
Первая (n=61)	70 885,36±44 031,83	78,3±1,1	27,5±1,4	47,2±2,1	2,2±1,5	5,3±1,9	0,5±0,1	34,3±1,3
Вторая (n=35)	6120,3±3335,1	78,1±2,4	26,8±2,1	51,6±2,6	0,7±0,1	2,9±0,4	0,5±0,2	32,4±1,9
p	0,15	0,96	0,78	0,18	0,31	0,21	0,98	0,4

Примечание: первая группа — пациенты с лекарственной аллергией; вторая группа — пациенты без лекарственной аллергии; CD3⁺ — количество CD3⁺-клеток (Т-лимфоцитов); CD3⁺CD4⁺ — количество Т-хелперов; CD3⁺CD8⁺ — количество Т-цитотоксических лимфоцитов; CD4/CD8 — иммунорегуляторный индекс.

Таблица 3. Показатели иммунного статуса в исследуемых группах по признаку наличия лекарственной аллергии и уровню вирусной нагрузки (ВН)

Группа	M±m						
	CD3 ⁺ , %	CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	CD4/CD8, %	Эозино-филы, %	Базо-филы, %	Лимфо-циты, %
Первая, ВН >250 копий/мл (n=12)	83,8±1,8	26,2±3,2	53,9±3,7	0,5±0,1	3,8±1,7	0,7±0,3	32,7±2,4
Вторая, ВН > 250 копий/мл (n=49)	76,9±1,3	27,8±1,5	45,5±2,4	2,6±1,8	5,7±2,3	0,5±0,1	34,7±1,5
p	0,003	0,64	0,06	0,26	0,48	0,48	0,48

Примечание: CD3⁺ — количество CD3⁺-клеток (Т-лимфоцитов); CD3⁺CD4⁺ — количество Т-хелперов; CD3⁺CD8⁺ — количество Т-цитотоксических лимфоцитов; CD4/CD8 — иммунорегуляторный индекс.

Дальнейший анализ данных пациентов с лекарственной аллергией и разным уровнем вирусной нагрузки (табл. 3) показал статистически значимые результаты. Так, уровень CD3⁺-клеток (Т-лимфоцитов) у пациентов с лекарственной аллергией и определяемой вирусной нагрузкой оказался значимо выше, чем у пациентов с лекарственной аллергией и неопределяемой вирусной нагрузкой (значения M±m 83,75±1,81 и 76,89±1,25% соответственно, p < 0,003). Такое явление может быть связано с преобладанием клеточного звена иммунитета над гуморальным у пациентов с лекарственной аллергией. Данный аспект требует дальнейшего изучения с использованием молекулярно-генетических и иммуногенетических методов.

Изучение аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных имеет большое клиническое значение. Понимание механизмов развития аллергии в сочетании с ВИЧ-инфекцией способствует усовершенствованию диагностики лекарственной терапии и существующих лечебных методов. Эффективную терапию необходимо строить с учётом особенностей иммунологических показателей: снижения уровня CD4⁺-лимфоцитов, повышения CD8⁺-лимфоцитов, лимфоцитоза. Понимание перекрёстных реакций поможет избежать реакций гиперчув-

ствительности при приёме антиретровирусных препаратов пациентом с ВИЧ.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее распространённая форма аллергии у ВИЧ-инфицированных пациентов — лекарственная аллергия. С ней же связаны наиболее тяжёлые проявления аллергических реакций.

2. В ходе исследования у пациентов с отягощённым аллергологическим анамнезом не выявлено возможных маркёров иммунного статуса из числа изученных, позволяющих оценить риск развития лекарственной аллергии. В то же время у ВИЧ-инфицированных с лекарственной формой аллергии определено преобладание клеточного иммунитета по показателю содержания CD3⁺-клеток (p < 0,003).

3. Необходимы дальнейшие исследования с использованием молекулярно-генетических, иммуногенетических и иных методов с целью выявления маркёров развития аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Участие авторов. С.А.Н. — анализ полученных данных, структурирование информации и набор текста; Г.С.А. — руководитель работы; Е.И.А. и Н.Н.Н. — сбор и обработка данных о пациентах;

С.В.Б. — проведение статистического анализа, редактирование теста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность ГБОУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями “Хелпер”» за содействие и организационную поддержку в проведении настоящего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Linnemann de Martínez D.L., López Pérez G., Xochihua Díaz L. Allergic diseases and infection with human immunodeficiency virus (HIV)-AIDS in pediatric patients. *Rev. Alerg. Mex.* 1997; 44 (2): 55–59. (In Spanish.) PMID: 9296827.
2. Sousa M.J., Cadinha S., Mota M., Teixeira T., Malheiro D., Moreira da Silva J.P. Hypersensitivity to antiretroviral drugs. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 50 (6): 277–280. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.42.
3. Minhajat R., Djaharuddin I., Halim R., Benjamin A.F., Bakri S. Drugs hypersensitivity reaction in patient with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J. Allergy Ther.* 2017; 8: 252. DOI: 10.4172/2155–6121.1000252.
4. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup “Assessment of Pathogens Transmissible by Blood”. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus. Med. Hemother.* 2016; 43 (3): 203–222. DOI: 10.1159/000445852.
5. Информационный бюллетень 2021 г. *Предварительные эпидемиологические оценочные данные.* ЮНЭЙДС. 2021. <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (дата обращения: 04.08.2021). [Global HIV & AIDS statistics. Fact sheet, 2021. HIV ESTIMATES. UNAIDS, 2021. <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (access date: 04.08.2021). (In Russ.)]
6. Acar M., Sutcu M., Umur O., Akturk H., Torun S.H., Tamay Z., Salman N., Somer A. Acquired immune deficiency syndrome in differential diagnosis of hyper-IgE-immunoglobulinemia: Pediatric case report. *J. Trop. Pediatr.* 2017; 63 (1): 82–84. DOI: 10.1093/tropej/fmw053.
7. Shor-Posner G., Miguez-Burbano M.J., Lu Y., Feaster D., Fletcher M., Sauberlich H., Baum M.K. Elevated IgE level in relationship to nutritional status and immune parameters in early human immunodeficiency virus-1 disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95 (4): 886–892. DOI: 10.1016/s0091-6749(95)70133-8.
8. Linhar L.S., Traebert J., Galato D., da Silva M.R., Schuelter-Trevisol F., Rovaris S.N., da Silva J. Allergic diseases in subjects under 18 years living with HIV. *All. Asth. Clin. Immun.* 2014; 10: 35. DOI: 10.1186/1710-1492-10-35.
9. Мокроносова М.А., Мац М.А. Инфекция и аллергия: две стороны одной медали. *Астма и аллергия.* 2015; (4): 9–12. [Mokronosova M.A., Mats A.N. Infection and allergies: two sides of the same coin. *Astma i allergiya.* 2015; (4): 9–12. (In Russ.)]
10. Фрейдин М.Б., Пузырёв В.П. Геномные основы подверженности атопическим заболеваниям. *Молекулярн. мед.* 2007; (3): 26–35. [Freidin M.V., Puzyrev V.P. Genomic bases of susceptibility to atopic diseases. *Molekulyarnaya meditsina.* 2007; (3): 26–35. (In Russ.)]
11. Hershey G.K.K., Friedrich M.F., Esswein L.A., Thomas M.L., Chatila T.A. The association of atopy with a gain of function mutation in the α -subunit of the interleukin 4 receptor. *New Engl. J. Med.* 1997; 337: 1720–1725. DOI: 10.1056/NEJM199712113372403.
12. Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X.Q., Gao P.S., Arinobu Y., Ihara K., Takabayashi A., Hara T., Enomoto T., Sasaki S., Kawai M., Hamasaki N., Shirakawa T., Hopkin J.M., Iauhara K. Dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor α -chain in IgE synthesis. *J. Immunol.* 1999; 162: 1227–1231. PMID: 9973373.
13. Симонов Р.О., Валишин Д.А., Яппаров Р.Г. Острые аллергозы у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне глистной инвазии. Материалы конференции «Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и системных заболеваний». 2018; 98–105. [Simonov R.O., Valishin D.A., Yapparov R.G. Acute allergies in HIV-infected patients with helminthic invasion, in Abstract book of “*Diagnostika i lechenie glaznykh proyavleniy infektsionnykh i sistemnykh zabolevaniy*”. (Abstract book of “Diagnostics and treatment of ocular manifestations of infectious and systemic diseases” conference.) 2018; 98–105. (In Russ.)]
14. Нора С.А., Архипов Г.С., Кропачев И.Г., Архипова Е.И. Роль аллергозов в диагностике и лечении ВИЧ-инфекции (по данным метаанализа). *Вестн. Новгородского гос. ун-та.* 2021; (1): 67–70. [Nora S.A., Arkhipov G.S., Kropachev I.G., Arkhipova E.I. Role of allergies in diagnostics and treatment of HIV-infection. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2021; (1): 67–70. (In Russ.)] DOI: 10.34680/2076-8052.2021.1(122).67-70.
15. Rhode D., Vanker A. Human immunodeficiency virus and allergic disease. *Current Allergy Clin. Immunol.* 2009; 22 (4): 168–172.

Результаты остеопатического лечения пациентов младенческого возраста с нарушениями психомоторного развития

Виктор Робертович Вебер¹, Ирина Анатольевна Егорова^{1,2},
Елена Романовна Зинкевич^{2,3*}, Андрей Евгеньевич Червоток^{1,2}

¹Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого,
г. Великий Новгород, Россия;

²Институт остеопатической медицины им. В.Л. Андрианова,
г. Санкт-Петербург, Россия;

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Сравнить эффективность остеопатического и стандартного лечения детей младенческого возраста с нарушениями психомоторного развития по показателям функционального состояния их организма.

Методы. Исследование проводилось в 2020–2021 гг. в Новгородском государственном университете им. Ярослава Мудрого и Институте остеопатической медицины им. В.Л. Андрианова. В исследовании участвовали 49 детей с диагнозом «задержка психомоторного развития»: основная группа — 26 детей, получавших остеопатическое лечение, контрольная группа — 23 ребёнка, лечившихся по стандартной схеме. У испытуемых изучены показатели функционального состояния здоровья, проанализированы жалобы родителей, проведена оценка неврологического, вегетативного и остеопатического статусов, исследовано психомоторное развитие респондентов по шкале Журбы–Мастюковой, проведена нейросонография. Обработка результатов выполнена методами описательной статистики с последующей оценкой значимости различий по t-критерию Стьюдента для связанных выборок.

Результаты. Осуществлено сравнение эффективности остеопатического и стандартного лечения детей младенческого возраста с задержкой психомоторного развития по показателям функционального состояния их организма, обоснована необходимость применения комплексного подхода к лечебно-диагностическим процедурам. У родителей респондентов основной группы уменьшилось количество субъективных жалоб на здоровье детей, у родителей детей контрольной группы жалобы остались прежними. Улучшились показатели неврологического статуса у детей обеих групп, но изменения более выражены в основной группе ($p < 0,05$). Совокупность всех результатов лечения свидетельствует о повышении уровня психомоторного развития детей основной группы, в контрольной группе такое повышение составило всего 13,0% ($p < 0,001$).

Вывод. Результаты исследования показали, что остеопатическое лечение пациентов младенческого возраста с нарушениями психомоторного развития более эффективно, чем стандартное комплексное лечение, что выражается в улучшении показателей их функционального здоровья.

Ключевые слова: ранний возраст, задержка психомоторного развития, остеопатический статус, остеопатическое лечение.

Для цитирования: Вебер В.Р., Егорова И.А., Зинкевич Е.Р., Червоток А.Е. Результаты остеопатического лечения пациентов младенческого возраста с нарушениями психомоторного развития. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 827–834. DOI: 10.17816/KMJ2021-827.

Results of osteopathic treatment of infants with psychomotor developmental disorders

V.R. Veber¹, I.A. Egorova^{1,2}, E.R. Zinkevich^{2,3}, A.E. Chervotok^{1,2}

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia;

²Institute of Osteopathic Medicine named after V.L. Andrianova, Saint Petersburg, Russia;

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To compare the effectiveness of osteopathic treatment of infants with psychomotor development disorders with standard treatment in terms of functional status.

Methods. The study was conducted at the Yaroslav-the-Wise Novgorod State University and the Institute of Osteopathic Medicine named after V.L. Andrianov, between 2020 and 2021. The study included 49 children with delayed psychomotor development, of which: the main group consisted of 26 children receiving osteopathic treatment; the control group consisted of 23 children treated with standard therapies. Data gathered included the indicators of the functional health state, complaints of parents, assessed neurological, vegetative, and osteopathic statuses, the psychomotor development in the children according to the Zhurba–Mastyukova scale, performed neurosonography. The results were processed using descriptive statistics followed by checking for the significance of the difference by using the Student's t-criterion for related samples.

Results. A comparison of the effectiveness of osteopathic and standard treatment of infants with a delay in psychomotor development by indicators of the functional status was carried out. The need for an integrated approach to therapeutic and diagnostic procedures was substantiated. The number of subjective complaints about the health of children from parents in the main group decreased, while in the control group, it remained the same. Neurological status in children of both groups improved, but the changes are more pronounced in the main group ($p < 0.05$). The outcomes of the treatments indicate for improving psychomotor development of the children in the main group, in the control group, such an increase was only 13.0% ($p < 0.001$).

Conclusion The results of the study showed that osteopathic treatment of infants with psychomotor development disorders is more effective than standard complex treatment, which is reflected in the improvement of functional health indicators.

Keywords: early age, delayed psychomotor development, osteopathic status, osteopathic treatment.

For citation: Veber V.R., Egorova I.A., Zinkevich E.R., Chervotok A.E. Results of osteopathic treatment of infants with psychomotor developmental disorders. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 827–834. DOI: 10.17816/KMJ2021-827.

Актуальность. Значительную трудность для неврологов представляют своевременное обнаружение проблем психического развития детей младенческого возраста и последующая оценка их психомоторного развития [1]. Ситуацию можно объяснить спецификой эволюционно-возрастных характеристик формирующегося мозга ребёнка, незрелостью его развивающейся нервной системы, широкой вариабельностью условно нормальных темпов психического развития, негрубыми, «малыми формами» патологии, встречающимися в постнатальном онтогенезе у детей. Нельзя не отметить и того, что генетическая программа, лежащая в основе психомоторного развития ребёнка, осуществляется в быстро меняющихся социально-средовых условиях [2]. Всё сказанное настоятельно требует тщательного неврологического обследования, глубокого анализа неврологического статуса ребёнка младенческого возраста.

Поражения головного мозга на этапе перинатального развития и последствия, обусловленные ими, — актуальная проблема исследований детской неврологии на протяжении второго десятилетия XXI века. Ведь в дальнейшем таким пациентам могут угрожать различные последствия в виде детского церебрального паралича, задержки психического развития, эпилептических припадков, гидроцефалии, синдрома

дефицита внимания и гиперактивности, поражения зрительного и слухового анализатора, косоглазия, различных дефектов речи [3].

Одно из центральных мест в ряду повреждающих факторов развития психики детей занимают гипоксические и ишемические поражения, они могут быть как самостоятельными, так и возникшими вследствие инфекций, травм, метаболических нарушений. В формировании нарушений психомоторного развития новорождённых особое место занимает механическая травматизация в процессе рождения, подчас сочетающаяся с гипоксическими состояниями плода [4].

Подобная травматизация — следствие повреждений тканей новорождённого из-за воздействий на его головку, шейную область и другие отделы позвоночника, нарушающих прочность сосудов, структур и оболочек мозга, нервных корешков, сплетений. Наряду с общеизвестными повреждающими моментами в биомеханике естественных родов, к которым можно отнести, например, силу внутрибрюшного и внутриматочного давления, обозначены также основные зоны костных биомеханических нарушений, влияющих на благополучный исход родового акта (функциональные нарушения подвижности крестца и подвздошных костей, лонного сочленения, крестцово-копчикового сочленения). Непрофессиональные

действия акушера-гинеколога влияют на увеличение степени травматичности протекания родового процесса [5].

В последние два десятилетия в неврологии чётко сформировалась проблема натальной краниоцервикальной травмы, последствия которой проявляются не только после рождения, но и в более отдалённом периоде. Применение методов ранней диагностики травматических повреждений черепа и шейного отдела позвоночника, наиболее значимых для дальнейшего прогноза развития осложнений, безусловно, является основанием для сочетания возможностей стандартных и остеопатических методов диагностики, последующего лечения [6]. В частности, проблему натальных цереброспинальных травм новорождённого можно преодолеть, используя комплексный подход к постановке диагноза и коррекции последствий родовых повреждений [7].

Результаты исследований служат доказательством того, что дети, имеющие различную степень тяжести поражения центральной нервной системы на этапе перинатального развития, подвержены в дальнейшем неврологическим нарушениям, отстают и в физическом, и в когнитивном развитии, испытывают трудности в адаптации и социализации [8]. Неврологические поражения составляют более 50% в структуре общей детской инвалидности, но при этом около 70–80% из них основаны на перинатальных поражениях [9]. Всё сказанное убеждает в необходимости проведения ранней диагностики и последующей реабилитации таких пациентов.

Дети, у которых диагностированы даже лёгкие перинатальные повреждения мозга, минимальные неврологические отклонения в неонатальном периоде, входят в группу риска развития энцефалопатии. Исследователи, оценивая причины перинатальных поражений у новорождённых, отмечают прежде всего гипертензионно-гидроцефальный синдром, который обусловлен нарушениями ликвородинамики, но его своевременная диагностика у детей младенческого возраста практически невозможна [10].

Наиболее результативным в преодолении проблемы гипертензионно-гидроцефального синдрома у детей до года бывает остеопатическое лечение, что подтверждается данными лучевой диагностики. Остеопатический метод лечения позволяет также отказаться от лечения препаратами доношенных детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, не имеющих структурных изменений мозга, таких как новообразования, последствия инфек-

ций и кровоизлияний, аномалии развития мозга [11]. В XXI веке вышесказанное приобретает особую важность в связи с ростом количества детей, имеющих аллергические реакции, что зачастую делает невозможным применение лекарственных средств [12].

При перинатальной патологии центральной нервной системы часто возникает комплекс нарушений корково-подкорковых структур, которые создают дисбаланс вегетативных процессов. Проблема преодоления последствий, возникших в результате поражений центральной нервной системы на этапе перинатального развития, и в настоящее время не до конца решена. Недостаточно исследованы особенности функционального состояния организма детей младенческого возраста с задержкой психомоторного развития и способы коррекции их адаптивных возможностей, что обуславливает необходимость разработки программ восстановительного лечения, направленных на преодоление функциональных сдвигов. Не в полной мере решена проблема, связанная с оценкой эффективности лечения детей младенческого возраста с нарушениями психомоторного развития как важного элемента в системе охраны их здоровья и профилактики болезней [13].

Цель. Все сказанное послужило основанием для проведения клинического исследования, направленного на сравнение результатов остеопатического и стандартного лечения детей 5–6-месячного возраста с задержкой психомоторного развития по показателям функционального состояния организма.

Материал и методы исследования. Экспериментальное исследование состоялось в 2020–2021 гг. на кафедре восстановительной медицины и остеопатии в ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» и Институте остеопатической медицины им. В.Л. Андрианова. В исследовании принимали участие 49 детей в возрасте 5–6 мес, разделённых на две группы — основную и контрольную. Основная группа была представлена 26 детьми, имеющими диагноз «задержка психомоторного развития». Их лечили остеопатическими техниками. В контрольную группу вошли 23 ребёнка, им был поставлен такой же диагноз. Детям было предложено стандартное лечение. В качестве критериев включения детей в группы был заявлен возраст 5–6 мес, а также диагноз «задержка психомоторного развития». Критерием исключения из основной и контрольной групп стала органическая патология центральной нервной и костно-мышечной систем у детей.

Весь период экспериментальной работы состоял из четырёх этапов (подготовительного, организационного, интерпретационного, коррекционного) и продолжался около года. Для обработки данных использовали описательную статистику с оценкой значимости различия по *t*-критерию Стьюдента для связанных выборок.

От этического комитета ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» было получено одобрение на организацию экспериментальной работы (протокол №1-2020 от 14 апреля 2020 г.).

У всех детей были изучены анамнестические показатели функционального состояния организма, проанализированы жалобы родителей на состояние их психического и физического здоровья, определены неврологический, вегетативный и остеопатический статусы детей, проведена оценка психомоторного развития по шкале Журбы–Мастюковой, получены данные нейросонографии участников исследования.

В качестве показателей функционального состояния организма ребёнка рассматривали жалобы родителей на его здоровье, данные оценки сердечно-сосудистой и дыхательной систем, результаты оценки неврологического, вегетативного и остеопатического статусов, данные нейросонографии.

Неврологический статус ребёнка выявляли в результате его осмотра. Статус обусловлен целым рядом параметров: состоянием двигательной активности, мышечным тонусом при движениях в конечностях; наличием и выраженностью безусловных и сухожильных рефлексов, зрительных и слуховых реакций; состоянием моторики. Также в перечень параметров входили результаты измерения окружности головы, размера большого родничка и швов черепа; наличие/отсутствие патологических глазных признаков (например, косоглазие, анисокория, асимметрия глазных щелей, нистагм, синдром Грефе); состояние эмоциональных реакций и доречевого развития (гуление, лепет).

Исходный вегетативный тонус ребёнка определяли по данным таблиц А.М. Вейна, адаптированных для раннего и младенческого возраста, позволявших соотнести оценки симпатических и парасимпатических признаков [14].

Для изучения состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем проводили оценку артериального давления, частоты дыхания и сердечных сокращений.

Остеопатический статус ребёнка оценивали до начала лечения и после него. Остеопатическую диагностику проводили по общепринятым методикам [5]. В первую очередь

оценивали состояние краниосакральной системы. Тестировали краниальный ритмический импульс со стороны черепа и крестца; анализировали состояние мембран взаимного натяжения (отростков твёрдой мозговой оболочки), положение и подвижность сфенобазиллярного синхондроза. Наряду с этим проводили диагностику барьеров, которые ограничивают подвижность краниосакрального механизма, вызывают компрессионные проблемы крестцово-подвздошного сочленения, сегментов L_5-S_1 и C_0-C_1 . Также оценивали синхронность движения трёх диафрагм и выраженность внутрикостных повреждений костей черепа и крестца.

Для оценки уровня психомоторного развития детей применяли катамнестическую шкалу Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой [2].

В качестве дополнительных методов использовали нейросонографию — ультразвуковое чрезродничковое селективное сканирование головного мозга с использованием аппарата Эхотомоскоп Сономед-400.

Остеопатическое лечение предполагало от четырёх до шести сеансов по 20–25 мин (интервал между сеансами 2 нед) и включало следующие компоненты:

1) коррекцию внутрикостных повреждений затылочной кости (методика деротации чешуи, методика декомпрессии латеральных масс, методика коррекции над- и подзатылочных частей на уровне шарнира Будэна);

2) уравнивание твёрдой мозговой оболочки (методики уравнивания черепа и крестца, техники моделирования черепа);

3) коррекцию компрессии сфенобазиллярного синхондроза (методика декомпрессии сфенобазиллярного синхондроза подходом через свод);

4) восстановление гемодинамики (методика венозных синусов V. Frymann, методика попеременного перекачивания височных костей);

5) коррекцию дисфункций на уровне сегментов C_0-C_1 , C_7-Th_1 , L_5-S_1 крестцово-подвздошного сочленения; коррекцию дисфункций тазовой и грудобрюшной диафрагмы.

Стандартная схема лечения состояла из медикаментозной терапии (ноотропные и сосудистые препараты), лечебной физкультуры по возрасту и физиотерапии.

Эффективность лечения оценивали посредством сравнения показателей функционального состояния организма ребёнка: количество жалоб родителей на его здоровье, данные оценки сердечно-сосудистой и дыхательной систем, результаты оценки неврологического, вегетативного и остеопатического

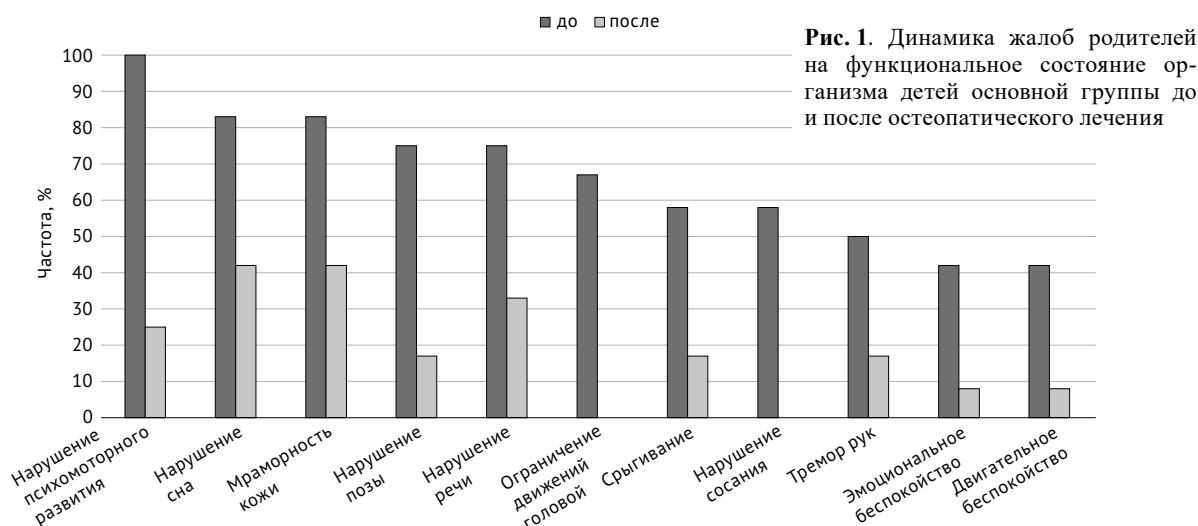


Рис. 1. Динамика жалоб родителей на функциональное состояние организма детей основной группы до и после остеопатического лечения

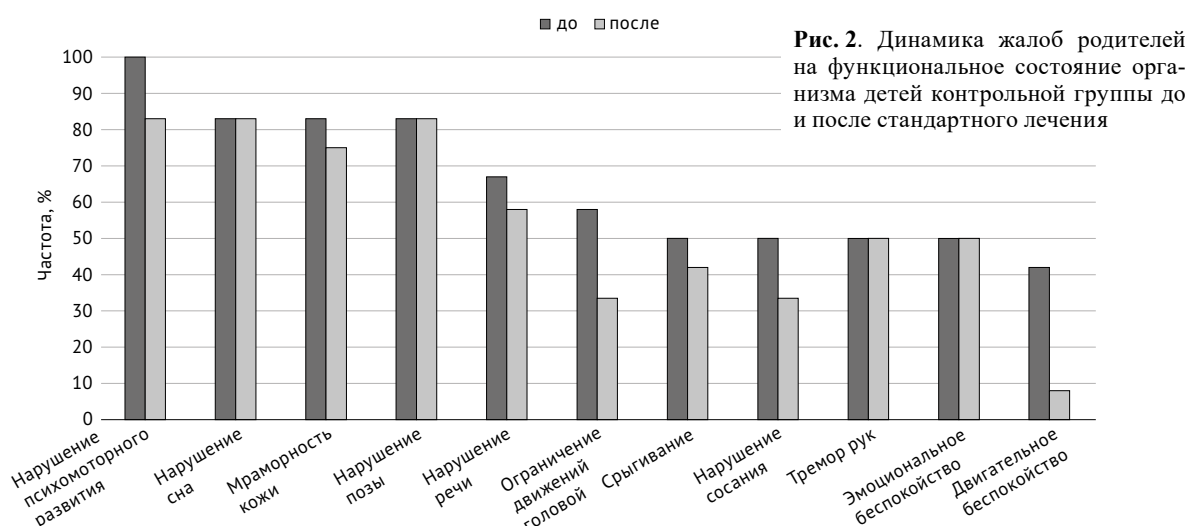


Рис. 2. Динамика жалоб родителей на функциональное состояние организма детей контрольной группы до и после стандартного лечения

статусов, данные нейросонографии. Для обработки данных использовали методы описательной статистики с оценкой значимости различия по t-критерию Стьюдента для связанных выборок.

Результаты и обсуждение. Анализ содержания жалоб родителей на функциональное состояние организма детей показал различные проявления соматических дисфункций. Родители детей и основной, и контрольной групп жаловались на задержку психомоторного развития малышей (100%), нарушение их сна (83%), мраморность кожных покровов (83%), нарушение позы ребёнка (75%), отсутствие гуления (71%), несколько реже — на установочное положение головы (63%), срыгивание и нарушение сосания (54%), двигательное (46%) и эмоциональное (42%) беспокойство. Это совокупность жалоб родителей на функциональное здоровье детей из основной и контрольной групп.

После остеопатического лечения детей основной группы уменьшилось процентное со-

отношение количества жалоб родителей на функциональное состояние организма малышей. В частности, уменьшилось количество жалоб родителей на задержку психомоторного развития малышей (25%), нарушение их сна (42%), мраморность кожи (42%), нарушение позы (17%). По мнению родителей, их дети лучше стали держать голову, у них исчезли проблемы с сосанием, они стали меньше проявлять эмоциональное и двигательное беспокойство ($p > 0,05$). Результаты исследования наглядно представлены на рис. 1.

У родителей детей контрольной группы после стандартного аллопатического лечения отмечено уменьшение частоты жалоб на нарушение сосания малышей (в 1,5 раза) и ограничение объёма их активных движений головой (в 1,8 раза), но основные жалобы оставались без существенных изменений ($p < 0,05$). Эти результаты представлены на рис. 2.

В результате диагностики по катамнестической шкале Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой

Таблица 1. Динамика психомоторного развития у детей основной и контрольной групп до и после лечения (в %)

	Показатели	До лечения	После лечения	p
Основная группа (n=26)	Нормальное развитие	0	77,0	<0,001
	Группа риска	19,2	19,2	>0,05
	Отставание в развитии	80,8	3,8	<0,001
Контрольная группа (n=23)	Нормальное развитие	0	13,0	>0,05
	Группа риска	21,1	34,8	>0,05
	Отставание в развитии	73,9	52,2	>0,05

Таблица 2. Динамика неврологических нарушений у детей основной и контрольной группы до и после лечения (в %)

	Показатели	До лечения	После лечения	p
Основная группа (n=26)	Синдром пирамидной недостаточности	73,1	42,3	<0,05
	Мышечная дистония	57,8	26,9	<0,05
	Мышечная гипотония	50,0	34,6	>0,05
Контрольная группа (n=23)	Синдром пирамидной недостаточности	78,3	69,6	>0,05
	Мышечная дистония	56,5	52,2	>0,05
	Мышечная гипотония	60,7	43,5	>0,05

задержка психомоторного развития была выявлена у всех детей основной и контрольной групп. Так, 5 (19%) детей основной и 6 (26%) детей контрольной групп вошли в группу риска по отставанию в развитии; отставание в развитии было выявлено у 21 (81%) ребёнка основной и 17 (74%) детей контрольной групп. Проведённое остеопатическое лечение способствовало повышению уровня психомоторного развития у всех детей основной группы, тогда как у детей, получавших стандартное аллопатическое лечение, это повышение составило 13,0% ($p < 0,001$) во всей выборке контрольной группы. Результаты представлены в табл. 1.

При неврологическом осмотре детей основной и контрольной групп выявлена повышенная нейрорефлекторная возбудимость, проявляющаяся в виде вздрагивания, дистонии мышечного тонуса, тремора подбородка и конечностей, усиления рефлексов.

Синдром нейрорефлекторной возбудимости диагностирован у 19 (73%) и 18 (78%) испытуемых соответственно из основной и контрольной групп ($p > 0,05$).

У 4 (15%) и 3 (13%) респондентов соответственно из основной и контрольной групп диагностирован гипертензионно-гидроцефальный синдром, симптоматика которого проявлялась в расхождении швов черепа и напряжении большого родничка, общем двигательном и эмоциональном беспокойстве детей, нарушении сна ($p > 0,05$).

У 13 (50%) и 14 (60%) испытуемых соответственно из основной и контрольной групп также диагностирован синдром угнетения, который проявлялся в вялом сосании, гиподинамии, мышечной гипотонии, гипорефлексии ($p > 0,05$).

По результатам исследования установлено, что после лечения в группах детей произошло улучшение показателей их неврологического статуса. Однако благоприятные изменения были более выражены у испытуемых основной группы на фоне остеопатической коррекции, что отражено в табл. 2.

Наиболее выраженными клиническими проявлениями вегетативного статуса у детей в исследуемых группах до лечения были бледность кожных покровов, двигательное беспокойство, упорное сосание, плач во время осмотра и многократные срыгивания. После проведённой остеопатической коррекции у респондентов основной группы отмечено уменьшение всех клинических проявлений: срыгивания остались лишь у 1 ребёнка, при осмотре у детей уменьшилось двигательное беспокойство. У респондентов контрольной группы практически все клинические проявления были без изменения.

При оценке функциональных показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем (артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхания) у испытуемых обеих групп были выявлены показатели, превышающие возрастные нормы. Анализ исходного

Таблица 3. Функциональные показатели организма у детей основной группы до и после лечения, %

Показатели	До лечения	После лечения	p
Тахикардия	67,0	25,0	<0,05
Брадикардия	33,0	17,0	>0,05
Тахипноэ	58,0	33,0	>0,05
Брадипноэ	42,0	25,0	>0,05
Мышечная гипертония	67,0	25,0	<0,05
Мышечная гипотония	33,0	17,0	>0,05

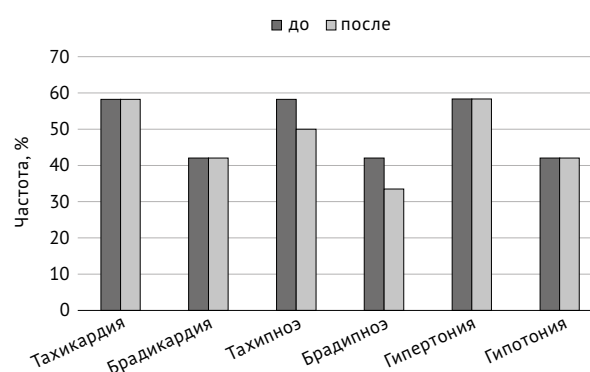
вегетативного статуса детей обеих групп показал наличие артериальной гипертензии в 67 и 58% случаев соответственно, выраженные признаки тахикардии — у 67% детей основной и 58% детей контрольной групп. Тахипноэ зарегистрировано в 58% случаев у пациентов как основной, так и контрольной группы. Все выявленные показатели указывают на тонус симпатической нервной системы, напряжение процессов адаптации, хотя для детей младенческого возраста более характерно состояние относительной ваготонии.

После проведённого остеопатического лечения показатели функционального состояния организма детей основной группы изменились в положительную сторону, в частности произошло уменьшение выраженности симпатикотонии и процессов адаптации ($p < 0,05\%$). Результаты представлены в табл. 3.

У детей контрольной группы на фоне проводимого аллопатического лечения всё же сохранялось напряжение вегетативной нервной системы с преобладанием симпатикотонии, что отражено на рис. 3.

Остеопатическое обследование позволило выявить у 100% детей обеих групп признаки натальной травмы, которая проявлялась в нарушении функционирования краниосакрального механизма. Основными остеопатическими дисфункциями у детей исследуемых групп были заявлены: компрессия сфенобазиллярного синхондроза (100%), краниосакральный асинхронизм (100%), дисфункция торакоабдоминальной диафрагмы (88%), дисфункция C_0-C_1 (83%), C_7-Th_1 (75%), дисфункция тазовой диафрагмы (71%), внутрикостные повреждения затылочной кости (63%), дисфункция C_1-C_2 (63%).

После лечения у детей обеих групп отмечено улучшение данных по сравнению с исходными данными, изменения были более значимы в выборке основной группы. Так,

**Рис. 3.** Показатели функционального состояния организма детей контрольной группы до и после стандартного лечения

после лечения у респондентов основной группы произошло уменьшение значений показателей дисфункций сфенобазиллярного синхондроза в 12 раз ($p < 0,001$), C_1-C_2 — в 8 раз ($p < 0,01$), внутрикостных повреждений затылочной кости и дисфункций C_0-C_1 — в 4,5 раза ($p < 0,01$). В контрольной группе после аллопатического лечения зарегистрировано уменьшение показателей дисфункций грудобрюшной и тазовой диафрагмы в 1,3–1,4 раза ($p > 0,05$), дисфункций C_1-C_2 , C_0-C_1 и C_7-Th_1 — в 1,1–1,2 раза ($p > 0,05$). Большая часть дисфункций оставалась без изменений ($p > 0,05$).

По данным нейросонографии, проведённой до лечения, у 42% всех испытуемых выявлено расширение межполушарной щели и субарахноидальных пространств, у 58% детей размер боковых желудочков был значительно увеличен. После остеопатического лечения нейросонография показала, что у 25% испытуемых основной группы сохранялось расширение лишь боковых желудочков, у 8,3% детей — расширение наружных ликворных пространств, тогда как расширения межполушарной щели не было вовсе. У испытуемых контрольной группы данные признаки оставались без изменения.

ВЫВОДЫ

1. После проведённого остеопатического лечения у респондентов основной группы улучшились показатели функционального состояния организма, повысился уровень психомоторного развития, уменьшились клинические проявления вегетативных нарушений, снизились значения краниосакрального механизма и показатели нейросонографии. У детей контрольной группы после стандартного лечения значительная часть дисфункций оставалась без изменений.

2. Остеопатическое лечение детей раннего возраста, имеющих диагноз «задержка психомоторного развития», более эффектив-

но по показателям функционального состояния их организма в сравнении со стандартным лечением.

Участие авторов. В.Р.В. — руководитель работы; И.А.Е. — проведение диагностики и остеопатической коррекции; Е.Р.З. — обобщение материалов исследования и осуществление стилистической обработки содержания статьи; А.Е.Ч. — проведение сбора информации, интерпретация и математическая обработка результатов исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кустова Т.В., Таранушенко Т.Е., Демьянова И.М. Оценка психомоторного развития ребёнка раннего возраста: что должен знать врач-педиатр. *Мед. совет.* 2018; (11): 104–109. [Kustova T.V., Taranushenko T.E., Demyanova I.M. Evaluation of psychomotor development of a child of early age: what should the pediatrician know. *Meditinskiy sovet.* 2018; (11): 104–109. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-11-104-109.
2. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. *Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни.* М.: Медицина. 1981; 271 с. [Zhurba L.T., Mastjukova E.M. *Narushenie psikhomotorного razvitiya detey pervogo goda zhizni.* (Violation of the psychomotor development of children of the first year of life.) М.: Meditsina. 1981; 271 p. (In Russ.)]
3. Медведев М.И., Дегтярёва М.Г., Горбунов А.В., Гребенникова О.В., Дуленков А.Б., Воронов В.В. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорождённых: диагностика и принципы восстановительного лечения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2011; 90 (1): 66–70. [Medvedev M.I., Degtyareva M.G., Gorbunov A.V., Grebennikova O.V., Dulenkov A.B., Voronov V.V. Violation of the psychomotor development of children of the first year of life, the consequences of perinatal hypoxic-ischemic brain lesions in full-term newborns: diagnosis and principles of restorative treatment. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2011; 90 (1): 66–70. (In Russ.)]
4. Nolasco-Blé A.K., Hernandez-Herrera R.J., Ramos-González R.M. Perinatal outcome of pregnancies in advanced maternal age. *Ginecología y Obstetricia de México.* 2012; 80 (4): 270–275. PMID: 22808857.
5. Егорова И.А. *Остеопатия в акушерстве и педиатрии с семиотикой.* СПб.: Хока. 2021; 360 с. [Egorova I.A. *Osteopatiya v akusherstve i pediatrii s semiotikoy.* (Osteopathy in obstetrics and pediatrics with semiotics.) Saint-Petersburg: Khoka. 2021; 360 p. (In Russ.)]
6. Егорова И.А., Кузнецова Е.Л., Бучнов А.Д. Соматические дисфункции у детей раннего возраста (диагностика и восстановительное лечение). *Рос. семейный врач.* 2007; 1 (11): 19–22. [Egorova I.A., Kuznetsova E.L., Buchnov A.D. Somatic dysfunctions in young children (diagnosis and rehabilitation treatment). *Russian family doctor.* 2007; 11 (1): 19–22. (In Russ.)]
7. Егорова И.А., Кузнецова Е.Л. *Остеопатия в акушерстве и педиатрии.* СПб.: СПб МАПО. 2008; 186 с. [Egorova I.A., Kuznetsova E.L. *Osteopatiya v akusherstve i pediatrii.* (Osteopathy in obstetrics and pediatrics.) Saint-Petersburg: SPb MAPO. 2008; 186 p. (In Russ.)]
8. Туровская Н.Г., Курушина О.В., Деларю В.В. Неврологическая и психологическая оценка развития ребёнка первого года жизни. *Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та.* 2015; (4): 3–8. [Turovskaya N.G., Kurushina O.V., Delaru V.V. Neurological and psychological assessment of child development in the first year of life. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2015; (4): 3–8. (In Russ.)]
9. Волосовец А.П., Кривопустов С.П., Логинова И.А., Шакоотько М.А. Последствия перинатальных поражений центральной нервной системы: дискуссионные вопросы. *Здоровье ребёнка.* 2008; (4): 19–24. [Volosovets A.P., Krivopustov S.P., Loginova I.A., Shkot'ko M.A. Consequences of perinatal lesions of the central nervous system: controversial issues. *Zdorov'e rebenka.* 2008; (4): 19–24. (In Russ.)]
10. Шабалов Н.П. *Детские болезни.* Том 2. Изд. 8-е, испр. и доп. СПб.: Питер. 2017; 928 с. [Shabalov N.P. *Detskie bolezni.* (Children's diseases.) Vol. 2. 8th ed. Saint-Petersburg: Piter. 2017; 928 p. (In Russ.)]
11. Белоусова Е.Д., Зиненко Д.Ю., Крапивкин А.И. Актуальные проблемы детской неврологии. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2014; 59 (1): 8–14. [Belousova E.D., Zinenko D.Yu., Krapivkin A.I. Topical issues of pediatric neurology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2014; 59 (1): 8–14. (In Russ.)]
12. Урлапова Е.В., Соснина Т.Ю. Значение остеопатического метода диагностики и лечения в комплексной реабилитации грудных детей с повреждением краниоцервикальной области в родах. *Рос. остеопатич. ж.* 2013; (1–2): 105–112. [Urlapova E.V., Sosnina T.Yu. Importance of osteopathic diagnosis and treatment in complex rehabilitation of infants with birth trauma of craniocervical region. *Rossiyskiy osteopaticheskiy zhurnal.* 2013; (1–2): 105–112. (In Russ.)]
13. Nojomi M., Haghighi L., Bijari B., Rezvani L., Tabatabaee K. Delayed childbearing: pregnancy and maternal outcome. *Intern. J. Reprod. BioMed.* 2010; 2 (8): 80–85.
14. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьёва О.В., Данилов А.Б., Дюкова Г.М. *Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение.* Под ред А.М. Вейна. М.: МИА. 2003; 752 с. [Vein A.M., Voznesenskaya T.G., Vorobyova O.V., Danilov A.B., Dyukova G.M. *Vegetativnye rasstroystva. Klinika. Diagnostika. Lechenie.* (Vegetative disorders. Clinic. Diagnostics. Treatment.) Ed. by A.M. Vein. М.: MIA. 2003; 752 p. (In Russ.)]

Связь нарушения маточно-плацентарного кровотока и уровня артериального давления у беременных с хронической и гестационной артериальной гипертензией

Мадина Дюсенбаевна Медубаева¹, Айман Сайлаубековна Керимкулова^{1*},
Наталья Александровна Латыпова¹, Виктор Робертович Вебер²,
Алишер Саугаубаевич Идрисов¹, Риза Гумаровна Нурпеисова¹,
Маркабаева Акбаян Мейргазыевна¹

¹Медицинский университет Астана, г. Нур-Султан, Казахстан;

²Новгородский государственный университет
им. Ярослава Мудрого, г. Великий Новгород, Россия

Реферат

Цель. Оценить связь нарушения маточно-плацентарного кровотока с различным уровнем артериального давления у беременных с хронической и гестационной артериальной гипертензией в различные сроки беременности с определением оптимального уровня систолического артериального давления.

Методы. Проведено проспективное когортное исследование в период 2018–2019 гг., возраст беременных составлял от 18 до 45 лет. В группах были по 55 женщин с хронической и гестационной артериальной гипертензией, контрольная группа представлена 80 практически здоровыми беременными. Формирование групп происходило сплошным методом, при котором в исследование включали всех беременных с артериальной гипертензией до момента получения необходимого количества исследуемых. Наблюдение проводили в разные сроки гестации (14–16, 20–22, 28–30, 34–36 нед) до родоразрешения. Сравнение независимых групп осуществляли с помощью тестов Стьюдента, χ^2 Пирсона, Манна–Уитни, по критерию Краскела–Уоллиса.

Результаты. При сравнении групп выявлены различия по уровню артериального давления в различные сроки гестации. У беременных с хронической артериальной гипертензией по сравнению с гестационной отмечено усугубление нарушения маточно-плацентарного кровотока, указывающее на неблагоприятный прогноз. При хронической артериальной гипертензии в сроки 14–16 и 20–22 нед нарушение маточно-плацентарного кровотока было наименьшим при систолическом давлении <120 мм рт.ст. (до 0,9%), при поздних в сроках — при 130–139 мм рт.ст. (от 1,8 до 2,7%). При гестационной гипертензии в сравнении с хронической артериальной гипертензией отсутствовали нарушения или определялась наименьшая частота при более низких показателях артериального давления до 129 мм рт.ст. при всех сроках беременности.

Вывод. Для снижения риска развития нарушений маточно-плацентарного кровотока у беременных оптимальный уровень систолического давления при хронической артериальной гипертензии — <129 мм рт.ст. до 20-й недели беременности и 130–139 мм рт.ст. на поздних сроках (20–30 нед); при гестационной артериальной гипертензии рекомендовано снижение <129 мм рт.ст. во все сроки гестации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, целевой уровень артериального давления, осложнения беременности, маточно-плацентарное нарушение, беременность.

Для цитирования: Медубаева М.Д., Керимкулова А.С., Латыпова Н.А., Вебер В.Р., Идрисов А.С., Нурпеисова Р.Г., Маркабаева А.М. Связь нарушения маточно-плацентарного кровотока и уровня артериального давления у беременных с хронической и гестационной артериальной гипертензией. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 835–842. DOI: 10.17816/KMJ2021-835.

The relationship between impaired uteroplacental blood flow and blood pressure level in pregnant women with chronic and gestational hypertension

M.D. Medubayeva¹, A.S. Kerimkulova¹, N.A. Latypova¹, V.R. Veber², A.S. Idrisov¹, R.G. Nurpeissova¹, A.M. Markabayeva¹

¹Astana Medical University, Nur-Sultan city, Kazakhstan;

²Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Abstract

Aim. To assess the relationship between impaired uteroplacental blood flow and different levels of blood pressure in pregnant women with chronic and gestational hypertension at different stages of pregnancy with the determination of the optimal systolic blood pressure.

Methods. We conducted a prospective cohort study between 2018 and 2019. The study enrolled pregnant women aged 18 to 45 years: 55 women with chronic and gestational hypertension each, as well as 80 healthy pregnant women as control. The groups were formed by the continuous method, in which all pregnant women with arterial hypertension were included in the study until the required number of subjects was obtained. Follow-up was conducted at different gestation periods (14–16, 20–22, 28–30, 34–36 weeks) until delivery. Independent groups were compared by using the Student's t-test, the Pearson's χ^2 test, the Mann–Whitney U test, the Kruskal–Wallis H test.

Results. Comparison of the groups revealed differences in blood pressure levels at different gestation periods. In chronic hypertension compared with gestational hypertension, there was an increase in the impairment of the uteroplacental blood flow in pregnant women, indicating an unfavorable prognosis. The study of impaired uteroplacental blood flow among pregnant women with various forms of arterial hypertension revealed an increase in pregnant women with chronic arterial hypertension compared with gestational ($p=0.04$), indicating an unfavorable prognosis. In chronic arterial hypertension, the impairment of uteroplacental blood flow was the least for systolic pressures up to 120 mm Hg (up to 0.9%) at 14–16 and 20–22 weeks of gestation, and for 130–139 mm Hg (from 1.8 to 2.7%) in later pregnancy. In gestational hypertension, the least or no impairment rate of uteroplacental blood flow was determined for blood pressures up to 129 mm Hg at all stages of pregnancy compared with chronic hypertension.

Conclusion. The optimal systolic blood pressure in chronic hypertension reducing the risk of impaired uteroplacental blood flow in pregnant women is <129 mm Hg before 20th week of pregnancy and 130–139 mm Hg in later (20–30 weeks); in gestational hypertension, blood pressure reduction to 129 mm Hg is recommended at all stage of gestation.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure, target blood pressure level, pregnancy complications, uteroplacental disorders, gestation, pregnancy stages.

For citation: Medubayeva M.D., Kerimkulova A.S., Latypova N.A., Veber V.R., Idrisov A.S., Nurpeissova R.G., Markabayeva A.M. The relationship between impaired uteroplacental blood flow and blood pressure level in pregnant women with chronic and gestational hypertension. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 835–842. DOI: 10.17816/KMJ2021-835.

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) у беременных признана одной из главных причин заболеваемости и смертности, как со стороны матери, так и со стороны плода. Она поражает 5–10% беременных во всём мире [1, 2]. Основная цель ведения беременных с АГ — стремление достичь целевых уровней артериального давления (АД) и тем самым предупредить риск развития осложнений со стороны матери и плода. Так, в 15–18% случаев материнская смертность в мире обусловлена развитием АГ [3, 4], что составляет до 62 000–77 000 смертей в год [5]

Несмотря на проводимые исследования у беременных, ведущие сообщества по АГ не могут прийти к единому мнению по целевым уровням АД. Так, Европейское сообщество кардиологов рекомендует начинать медикаментозную тера-

пию у всех беременных при стойком повышении систолического АД (САД) $\geq 150/95$ мм рт.ст. и при значениях $>140/90$ мм рт.ст. у женщин с гестационной АГ (ГАГ) [1]. Согласно международным рекомендациям большинства стран Европы и Америки, необходимо стремиться к уровню АД $\leq 160/105$ мм рт.ст. [6–8]. По рекомендациям, предложенным Ассоциацией кардиологов Канады, целевой уровень АД составляет САД 130–155 мм рт.ст. и диастолического АД 80–105 мм рт.ст. [9].

Российские рекомендации критериями назначения антигипертензивной терапии предлагают уровень АД $\geq 150/95$ мм рт.ст. при хронической АГ (ХАГ) без поражения органов-мишеней и $\geq 140/90$ мм рт.ст. при наличии поражений органов-мишеней, а также ГАГ и преэклампсии [10]. Согласно протоколу Министерства здраво-

охранения Республики Казахстан 2017 г., в качестве целевого уровня АД при ХАГ и ГАГ рекомендовано АД $<140/90$ мм рт.ст., критерием начала антигипертензивной терапии при ХАГ признано АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., при ГАГ — $\geq 150/100$ мм рт.ст. [11].

Данные по целевым уровням АД при ГАГ и критериям начала антигипертензивной терапии в настоящее время крайне скудны и противоречивы. Отсутствие единого мнения по целевым уровням АД влечёт за собой расхождение мнений по критериям начала антигипертензивной терапии. От правильного определения целевых уровней АД в большей степени зависит подбор препарата, режима терапии и дозирования антигипертензивных средств. Большинство исследователей придерживаются сходного мнения в том, что при любом виде АГ не следует снижать уровень АД до значений менее $130/80$ мм рт.ст., так как это может привести к нарушению маточно-плацентарного кровотока (МПК) [12–14].

До сих пор не существует дифференцированного подхода и определения чётких критериев по целевому уровню АД для беременных с ХАГ и ГАГ, особенно с учётом сроков беременности, изучение которых проведено в основных базах Кокрейновской библиотеки, PubMed, MEDLINE.

Одним из частых осложнений у беременных с АГ бывает нарушение МПК. Частота риска развития нарушений МПК у беременных с АГ достигает 70–100% [15, 16]. Несмотря на то обстоятельство, что осложнения при АГ независимо от её вида встречаются чаще, чем при физиологическом течении беременности, следует отметить, что при ХАГ данные осложнения встречаются чаще по сравнению с ГАГ [17].

Частые нарушения МПК у беременных с ХАГ по сравнению ГАГ подтверждаются сравнением нарушения кровотока в маточных артериях. Так, при углублённом изучении у беременных с ХАГ было выявлено нарушение кровотока в одной маточной артерии в 32,7%, при ГАГ — в 21,4% случаев. Стоит отметить, что при ХАГ чаще встречались двустороннее нарушение кровотока в маточных артериях и гипоксия плода по сравнению с ГАГ [16].

В своих исследованиях О.В. Третьякова подтверждает, что нарушение МПК прямо пропорционально степени тяжести АГ [18]. Длительное нарушение МПК в дальнейшем приводит к развитию задержки внутриутробного развития плода [19]. Беременные с АГ и задержкой внутриутробного развития плода в 79,5% случаев имели нарушение МПК, и его часто-

та прямо пропорциональна степени тяжести задержки развития плода. Так, при задержке внутриутробного развития плода I степени частота нарушений МПК составила 62,5%, при II степени — 83,3%, при III степени — 100% случаев [20].

Цель нашего исследования — оценить связь нарушения МПК с различным уровнем АД у беременных с ХАГ и ГАГ в различные сроки беременности с определением оптимального уровня САД.

Материал и методы исследования. Проведено проспективное когортное исследование по динамическому наблюдению за 110 беременными с АГ на базе перинатальных центров №1 и №3 г. Нур-Султана (Казахстан) в 2018–2019 гг. Эти беременные составили основную группу. В неё вошли 55 женщин с ХАГ и 55 с ГАГ. Формирование групп происходило сплошным методом, при котором в исследование включали всех беременных с АГ до момента получения необходимого количества исследуемых.

Критериями включения были возраст беременных от 18 до 45 лет, наличие АГ, верифицированной как ХАГ или ГАГ.

Критерии исключения:

- беременность, индуцированная вспомогательными репродуктивными технологиями;
- наличие симптоматической АГ, подтверждённой до или во время беременности;
- наличие сопутствующих соматических заболеваний, самостоятельно повышающих риск неблагоприятных исходов беременности и родов (пороков сердца, заболеваний миокарда, системных заболеваний соединительной ткани, неврологической патологии, травм и др.).

Все беременные с АГ получали гипотензивную терапию в соответствии с тяжестью и уровнем АД.

Работа выполнена в рамках диссертационной работы, одобрена локальным этическим комитетом (протокол №4 от 20.12.2018) и получила одобрение на публикацию результатов работы (протокол №14 от 20.04.2021).

С целью сравнения течения беременности и исходов родов у женщин с АГ была сформирована контрольная группа. Её составили 80 практически здоровых беременных, у которых отсутствовали соматические заболевания, влияющие на изменение гемодинамики.

Средний возраст женщин в основной группе составил $30,28 \pm 5,46$ года (беременные с АГ), в контрольной группе — $31,6 \pm 5,68$ года ($p=0,67$). По паритету родов достоверных различий в основной и контрольной группах не было ($p=0,42$).

Для качественного сбора информации и стратификации данных была разработана «индивидуальная карта беременной». В карту вносили следующую информацию: паспортную часть, антропометрические данные на момент взятия женщины на диспансерный учёт, данные анамнеза по сопутствующим заболеваниям, течению и исходам предыдущих беременностей и родов, результаты инструментальных (электрокардиографии, эхокардиографии) и лабораторных (общие анализы крови и мочи, глюкоза, креатинин, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности) методов исследования. Также регистрировали данные по течению настоящей беременности: сроки повышения АД, уровень АД в определённые сроки гестации и после родов, госпитализации при данной беременности по поводу АГ и других заболеваний, оценка МПК, режимы и дозы назначенных гипотензивных препаратов. Помимо анамнеза и течения беременности, в карту вносили исходы родов, данные по новорождённым.

Основным методом мониторинга АД было офисное измерение, которое проводили в условиях перинатального центра аппаратом Omron HEM-FL31-E с соблюдением рекомендаций ESC 2018 [1]. В сравнительный анализ были включены показатели среднего офисного АД в следующие сроки гестации: 14–16, 20–22, 28–30, 34–36 нед беременности.

Для статистической обработки данных использовали программу SPSS ver. 20.0. Средние показатели выражали в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm m$) либо медианы (Me) и интерквартильного размаха, после проверки на нормальность распределения. Критерием статистической значимости полученных результатов считали величину $p < 0,05$. Сравнение двух независимых групп в зависимости от вида распределения проводили с помощью тестов Стьюдента, χ^2 Пирсона, Манна–Уитни, при сравнении двух и более групп применяли критерий Краскела–Уоллиса.

Результаты и обсуждение. Первым этапом нашего исследования было сравнение частоты осложнений течения беременности и родов в группе беременных с АГ и в контрольной группе. Сравнительный анализ исходов беременности и родов между основной группой беременных с АГ и контрольной группой проводили по следующим осложнениям:

- преэклампсия лёгкой и тяжёлой степени;
- родовое излитие околоплодных вод;
- атоническое кровотечение;
- слабость родовой деятельности;
- преждевременные роды;

- нарушение МПК (IA, IB, II степени);
- дистресс плода;
- маловесный плод;
- состояние новорождённого 6 баллов и менее сразу после рождения (по шкале Апгар).

Несмотря на контроль и лечение АГ, в основной группе такие акушерские осложнения, как преэклампсия ($p=0,001$), слабость родовой деятельности ($p=0,04$), нарушение МПК ($p=0,001$), встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе. При сравнительном анализе по исходам родов выявлено, что такие осложнения, как рождение маловесного ребёнка ($p=0,001$) и низкий балл по шкале Апгар ($p=0,001$), в основной группе статистически значимо встречались чаще, чем в контрольной группе. Следует отметить, что наиболее значимое различие между основной и контрольной группами выявлено по нарушению МПК ($p=0,001$).

Представленные данные указывают на имеющиеся различия по исходам беременности и родов в сравниваемых группах.

Было проведено сравнение частоты осложнений течения беременности и родов у беременных с различными видами артериальной гипертензии, такими как ХАГ и ГАГ. Выявлено увеличение частоты развития нарушений МПК в группе ХАГ по сравнению с ГАГ ($p=0,04$), тогда как по другим осложнениям беременности не было статистически значимых различий между ХАГ и ГАГ [21]. Представленные данные указывают на тренды рисков развития осложнений беременности, преимущественно при ХАГ, но без статистически значимых различий.

Следующим этапом исследования было проведение сравнения связи нарушения МПК в зависимости от уровней АД при ХАГ и ГАГ и сроков гестации. При этом нарушение МПК изучали при различных уровнях САД (≤ 119 мм рт.ст., 120–129 мм рт.ст., 130–139 мм рт.ст., 140–149 мм рт.ст. и ≥ 150 мм рт.ст.) и сроках беременности (14–16; 20–22; 34–36 нед).

На рис. 1 показана частота распределения беременных с АГ (включая беременных с ХАГ и с ГАГ) в различные сроки беременности. Выявлено, что на сроке 14–16 нед беременности в 60,9% случаев ($n=67$) определён уровень 120–129 мм рт.ст., меньшее число наблюдений при 140–149 мм рт.ст. ($n=2$).

По мере увеличения срока беременности распределение уровней АД изменялось: при сроке 28–30 и 34–36 нед отмечено увеличение значений АД среди беременных с АГ с уровнем 130–139 мм рт.ст. — 42,8% ($n=47$) и 50,5% ($n=55$) соответственно. Также было отмечено

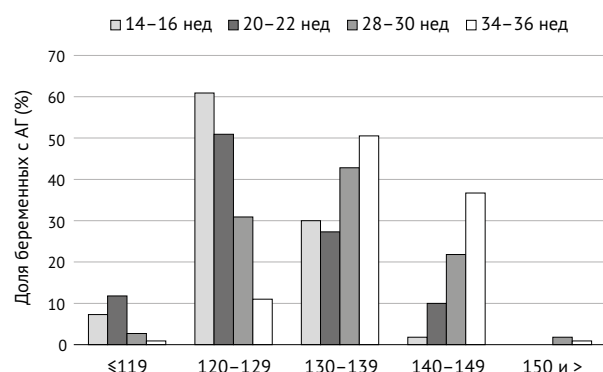


Рис. 1. Распределение беременных с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от сроков гестации и уровня артериального давления (мм рт.ст.)

увеличение количества беременных с АГ, у которых возросла частота САД=140–149 мм рт.ст. до 21,8% (n=24) при 28–30 нед беременности и до 36,7% (n=40) при 34–36 нед.

Таким образом, по мере увеличения сроков беременности происходило перераспределение по уровням САД в сторону его повышения. Однако при этом отмечено, что, несмотря на тренд повышения САД, уровень 150 мм рт.ст. и более встречался в незначительном количестве случаев. При сравнении групп (контрольной, ХАГ, ГАГ) выявлены различия по уровню давления в различные сроки гестации ($\chi^2=85,704$, $df=2$, $p<0,001$).

По применению целевых уровней АД при АГ представлены рекомендации по выбору значений. Было показано, что при АГ увеличивается риск развития осложнений беременности и родов у беременных с АГ [1], что также подтверждено данными нашего исследования. Вместе с тем также выявлены различия в зависимости от вида АГ — ХАГ и ГАГ. Из всех рассмотренных нами осложнений (преэклампсия, родовое излитие околоплодных вод, атоническое кровотечение, слабость родовой деятельности, преждевременные роды, дистресс плода, маловесный плод, низкий балл по Апгар) статистически значимые различия обнаружены между ХАГ и ГАГ по развитию нарушений МПК [21]. Выявление связи между развитием нарушения МПК и уровнем АД в исследуемых группах ХАГ и ГАГ могло бы улучшить наше представление и внести существенную помощь в плане дальнейшего ведения данных пациенток. При изучении связи нарушений МПК и уровней АД нами было рассмотрено САД при различных сроках беременности.

На рис. 2 представлена частота распределения беременных в сравнении с общей группой беременных с АГ, ХАГ и с беременными с ГАГ, у которых были выявлены

маточно-плацентарные нарушения. Так, на сроке 14–16 нед отмечено, что среди группы беременных с ХАГ в 21,8% (n=24) и 19% (n=21) случаев определялось САД на уровне 120–129 мм рт.ст. и 130–139 мм рт.ст. соответственно. Уровень 150 мм рт.ст. и более при данном сроке беременности не зафиксирован, в том числе и у беременных с нарушением МПК. На сроке 14–16 нед беременности нарушение МПК при ХАГ было выявлено у 12,8% (n=14, из числа 50 беременных с ХАГ), и в основном у данного контингента САД было на уровне 120–129 и 130–139 мм рт.ст. — по 5,5% (n=6).

При рассмотрении на сроке 20–22 нед беременности при ХАГ уровень САД также был на уровне 120–129 и 130–139 мм рт.ст. и составил по 18,2% (n=20). При ХАГ с нарушением МПК у 8,2% женщин при данном сроке гестации уровень САД был также на уровне 120–129 и 130–139 мм рт.ст. соответственно — 7,3% (n=8) и 0,9% (n=1), тогда как при низком (≤ 119 мм рт.ст.) и высоком >140 мм рт.ст. уровнях АД не отмечено случаев с нарушением МПК.

При сроке наблюдения 28–30 нед беременности уровень САД преимущественно удерживался также на уровне 120–129 и 130–139 мм рт.ст., составив 23,6% (n=26) и 20% (n=22) соответственно. Была выявлена наименьшая частота нарушения МПК при уровне 130–149 мм рт.ст. Частота случаев ХАГ с нарушением МПК на данном сроке увеличилось до 12,7% и уменьшалось при значениях САД выше 130–149 мм рт.ст.

На позднем сроке гестации 34–36 нед определялось следующее распределение ХАГ по уровням САД: максимальное в 21,1% случаев (n=23) с уровнем 130–139 мм рт.ст., наименьшее — при самых низких и высоких уровнях САД, по 0,9% (n=1). Нарушение МПК при ХАГ возникало чаще при значениях САД 140–149 мм рт.ст. (7,3%, n=8).

Отмечено, что в случаях нарушения МПК у беременных с ХАГ рекомендуется придерживаться значений АД ниже 130 мм рт.ст. в сроки до 20 нед беременности. Применение этих рекомендаций могло бы положительно повлиять на прогноз ведения таких женщин. Это позволит ориентироваться на такой целевой уровень САД, с допустимым снижением САД менее 130 мм рт.ст. и более высоким значением САД до 140 мм рт.ст. на более поздних сроках беременности (до 30 нед).

На рис. 3 показана частота распределения беременных в сравнении с общей группой беременных с АГ и ГАГ, а также с беременными с ГАГ, у которых были выявлены маточно-плацентарные нарушения. В сроки 14–16 нед

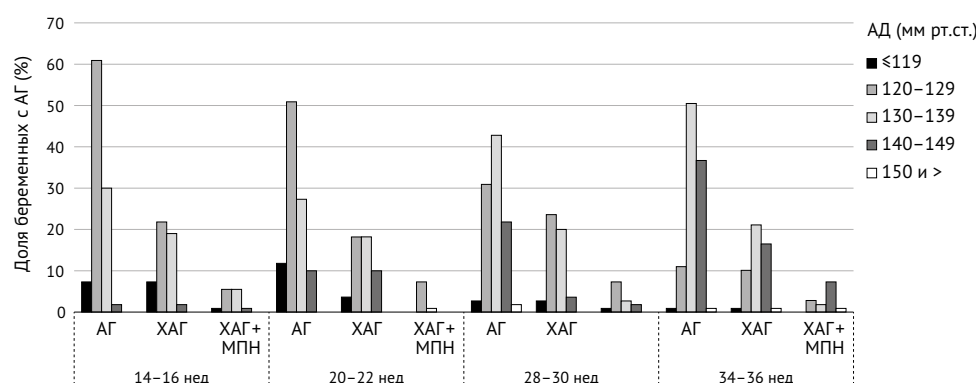


Рис. 2. Распределение беременных с артериальной гипертензией (АГ) и хронической артериальной гипертензией (ХАГ) в зависимости от сроков беременности; АД — артериальное давление; МПН — маточно-плацентарные нарушения

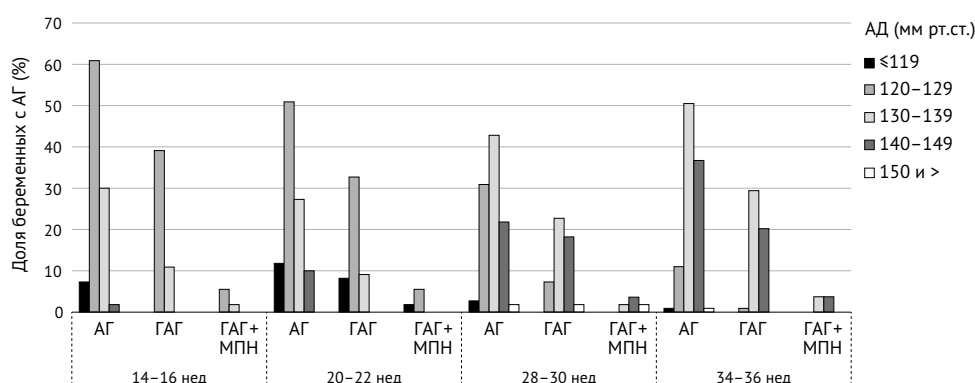


Рис. 3. Распределение беременных с артериальной гипертензией (АГ) и гестационной артериальной гипертензией (ГАГ) в зависимости от сроков беременности; АД — артериальное давление; МПН — маточно-плацентарные нарушения

отмечено, что среди группы беременных с ГАГ в 39,1% (n=43) и 10,9% (n=12) случаев поддерживалось САД на уровне 120–129 и 130–139 мм рт.ст. соответственно. Уровень САД ≤119 и 150 мм рт.ст. и более при данном сроке беременности не зарегистрирован, в том числе и с нарушением МПК. На сроке 14–16 нед беременности нарушение МПК при ГАГ было выявлено у 7,3% женщин (n=8, из числа 50 беременных с ГАГ), и в основном у данного контингента САД определялось на уровне 120–129 и 130–139 мм рт.ст. — по 5,5% (n=6) и 1,8% (n=2) соответственно.

На сроке 20–22 нед беременности при ГАГ САД также было на уровне 120–129 и 130–139 мм рт.ст. — 32,7% (n=36) и 9,1% (n=10) соответственно. При ГАГ нарушение МПК было у 7,3% при данном сроке гестации, при уровне САД 120–129 мм рт.ст. выявлены маточно-плацентарные нарушения у 5,5% (n=6) женщин. При уровне более 130 мм рт.ст. не обнаружено случаев нарушений МПК, но нужно иметь в виду, что именно на сроке беремен-

ности 20 нед и более при повышении АД выставляют диагноз ГАГ, поэтому чаще определяются при данном виде АГ не такие высокие цифры АД.

По мере увеличения срока беременности нарастает САД. В сроки 28–30 нед беременности у 22,7% (n=25) и 18,2% (n=20) женщин определяется уровень 130–139 и 140–149 мм рт.ст. соответственно. Нарушение МПК у беременных с ГАГ при данном сроке беременности максимально было определено при уровне САД 140–149 мм рт.ст. — 3,6% (n=4), аналогичная ситуация зарегистрирована в 34–36 нед. ГАГ при сроке 34–36 нед беременности в большей степени определялась при уровнях САД 130–139 мм рт.ст. (29,4%) и 140–149 мм рт.ст. (20,2%). При ГАГ на данном сроке гестации нарушения МПК выявлены в 7,4% случаев (n=8), при уровнях САД 130–139 и 140–149 мм рт.ст. — по 3,7% (n=4).

Итак, представленные данные указывают, что чаще при ГАГ отмечаются уровни САД 130–139 и 140–149 мм рт.ст. Развитие нарушений

МПК в большей степени связано также с этими уровнями САД, что диктует необходимость достижения более низких целевых значений САД у беременных с ГАГ, независимо от сроков беременности. Оптимальным уровнем САД ниже 120 мм рт.ст. для беременных с ГАГ, что можно заключить на основании связи между частотой развития нарушений МПК и уровнем САД.

Таким образом, на сроке 28–30 нед для беременных с ХАГ оптимальным уровнем САД было 130–139 мм рт.ст., где частота нарушений МПК составила 13,6%. Тогда как снижение уровня САД <119 мм рт.ст. и 120–129 мм рт.ст. привело к росту нарушений МПК до 33,3 и 30,8% случаев. При подъёме уровня САД до 140–149 мм рт.ст. у беременных с ХАГ также происходил рост нарушений МПК до 50%.

На сроке 34–36 нед у беременных с ХАГ складывается аналогичная ситуация. При снижении САД до 120–129 мм рт.ст. частота нарушений МПК составила 23,3%, при повышении САД до 140–149 мм рт.ст. частота нарушений МПК была 44,4%. Тогда как наименьшее количество нарушений МПК на данном сроке беременности у женщин с ХАГ (8,7%) было зафиксировано при уровне САД 130–139 мм рт.ст.

Частота нарушений МПК у беременных с ГАГ выявила следующую тенденцию: на сроке 14–16 и 20–22 нед гестации оптимальным был уровень САД <119 мм рт.ст., в то время как в 28–30 и 34–36 нед наименьшее количество нарушений МПК отмечено при уровне САД 120–129 мм рт.ст.

Полученные результаты свидетельствуют, что целевые уровни АД для беременных с ХАГ и ГАГ должны быть различными. Для предупреждения нарушений плацентарного кровообращения у беременных с ХАГ рекомендуется придерживаться значений АД ниже 129 мм рт.ст. в ранние сроки беременности (до 20 нед), в поздние сроки (20–30 нед) — ниже 130–139 мм рт.ст. Однако следует отметить, что у беременных с ГАГ в первой половине гестации оптимально АД ниже 119 мм рт.ст., а во второй половине — до 120–129 мм рт.ст. Следовательно, полученные данные позволяют, осуществить дифференцированный подход в выборе режимов назначения антигипертензивных препаратов для беременных и улучшить перинатальные исходы у женщин с гестозом и плацентарной недостаточностью.

ВЫВОДЫ

1. Увеличение частоты осложнений беременности и родов в значительной степени отмечено у беременных с артериальной гипертензией.

2. Частота развития нарушения маточно-плацентарного кровотока выше у беременных с артериальной гипертензией.

3. В зависимости от вида артериальной гипертензии выявлены различия в нарушении маточно-плацентарного кровотока, которые чаще определялись у беременных с хронической артериальной гипертензией (25,5%) по сравнению с гестационной артериальной гипертензией (14,5%, $p=0,04$).

4. Для предупреждения нарушений маточно-плацентарного кровотока у беременных с хронической артериальной гипертензией рекомендуется придерживаться значений артериального давления ниже 129 мм рт.ст. в ранние сроки беременности (до 20 нед). В более поздние сроки (20–30 нед) допустимо артериальное давление до 130–139 мм рт.ст.

5. Для беременных с гестационной артериальной гипертензией в первой половине беременности рекомендованный целевой уровень артериального давления — ниже 119 мм рт.ст. Во второй половине беременности он повышается до 120–129 мм рт.ст.

Участие авторов. М.Д.М. — сбор и обобщение материала исследования, написание отдельных разделов; А.С.К. — руководство работой, написание основных разделов; Н.А.Л. — обобщение полученных материалов исследования, осуществление стилистической обработки содержания статьи; В.Р.В. — общее руководство работой, редактирование; А.С.И. — сбор и обобщение материала; Р.Г.Н. — сбор информации, интерпретация и математическая обработка результатов исследования; А.М.М. — математическая обработка результатов исследования и обобщение материала.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., Blomström-Lundqvist C., Cifkova R., De Bonis M., Iung B., Johnson M.R., Kintscher U., Kranke P., Marthe Lang I., Morais J., Pieper P.G., Presbitero P., Price S., Giuseppe M.C.R., Seeland U., Simoncini T., Swan L., Warnes C.A. ESC Scientific Document Group, 2018. ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39 (34): 3165–3241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340.
2. Webster K., Fishburn S., Maresh M., Findlay S.C., Chappell L.C. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019; 366: 15119. DOI: 10.1136/bmj.15119.

3. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin. Perinatol.* 2009; 33: 130–137. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.
4. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010; 376: 631–644. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
5. Abalos E., Cuesta C., Carroli G., Qureshi Z., Widmer M., Vogel J.P., Souza J.P.; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG.* 2014; 121 (Suppl. 1): 14–24. DOI: 10.1111/1471-0528.12629.
6. ACOG practice bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133: e1–e25. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003018.
7. Butalia S., Audibert F., Côté A.-M., Firoz T., Logan A.G., Magee L.A., Mundle W., Rey E., Rabi D.M., Daskalopoulou S.S., Nerenberg K.A., Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2018 guidelines for the management of hypertension in pregnancy. *Can. J. Cardiol.* 2018; 34 (5): 526–531. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.02.021.
8. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A., McCarthy F., Saito S., Hall D.R., Warren C., Adoyi G., Ishaku S. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13: 291–310. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.05.004.
9. Magee L.A., Pels A., Helewa M., Rey E., von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4 (2): 105–145. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.01.003.
10. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. *Рос. кардиол. ж.* 2018; 155 (3): 91–134. [Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. *Russian journal of cardiology.* 2018; 155 (3): 91–134. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
11. Клинический протокол МЗ РК «Артериальная гипертензия у беременных». 2017. <https://diseases.medelement.com/disease/артериальная-гипертензия-у-беременных-2017/15691> (дата обращения: 04.08.2021). [Clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan "Arterial hypertension in pregnant women". 2017. <https://diseases.medelement.com/disease/артериальная-гипертензия-у-беременных-2017/15691> (access date: 04.08.2021). (In Russ.)]
12. Ткачёва О.Н., Шифман Е.М., Рунихина Н.К., Полянчикова О.Л., Ходжаева З.С., Ляшко Е.С., Чухарева Н.А. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных. Клинический протокол. *Акушерство и гинекология.* 2012; (4-2-S): 10–14. [Tkacheva O.N., Shifman E.M., Runikhina N.K., Polyanchikova O.L., Khodzhaeva Z.S., Lyashko E.S., Chukhareva N.A. Clinical protocol. Diagnostics and treatment of arterial hypertension in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; (4-2-S): 10–14. (In Russ.)]
13. Von Dadelszen P., Magee L.A. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2002; 24 (12): 941–945. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)30592-8.
14. Malik R., Kumar V. Hypertension in pregnancy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 956: 375–393. DOI: 10.1007/5584_2016_150.
15. Gupta S., Gupta V., Gupta S., Tayal B.B. Hemodynamic changes in uteroplacental vasculature in pregnancy-induced hypertension and its effect on pregnancy outcome. *National J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2021; 11 (3): 269–273.
16. Ayala D.E., Hermida R.C. Ambulatory blood pressure monitoring for the early identification of hypertension in pregnancy. *Chronobiol. Int.* 2013; 30: 233–259. DOI: 10.3109/07420528.2012.714687.
17. Simpson L.L. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Semin. Perinatol.* 2002; 26 (1): 42–50. DOI: 10.1053/sper.2002.29838.
18. Третьякова О.В. Фетоплацентарная недостаточность при гипертензивных нарушениях во время беременности. *Вестн. КРСУ.* 2008; 8 (4): 134–136. [Tret'yakova O.V. Fetoplacental insufficiency in hypertensive disorders during pregnancy. *Vestnik of the KRSU.* 2008; 8 (4): 134–136. (In Russ.)]
19. Гамзаева С.Э. Влияние артериальной гипертензии на механизмы формирования маточно-плацентарно-плодового кровотока. *Фундаментал. исслед.* 2013; (9-1): 14–18. [Gamzayeva S.E. Influence hypertensive mechanism of formation of the uteroplacental-fetal blood flow. *Fundamentalnye issledovaniya.* 2013; (9-1): 14–18. (In Russ.)]
20. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Карданова М.А. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 176 с. [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Kardanova M.A. *Kriticheskoe sostoyanie ploda: diagnosticheskie kriterii, akusherskaya taktika, perinatal'nye iskhody.* (Critical state of the fetus: diagnostic criteria, obstetric tactics, perinatal outcomes.) М.: GEOTAR-Media. 2018; 176 p. (In Russ.)]
21. Медубаева М.Д., Латыпова Н.А., Керимкулова А.С., Маркабаева А.М., Киселёва Н.И. Особенности течения беременности и исходов родов у женщин с различными формами артериальной гипертензии. *Georgian medical news.* 2020; (3): 26–32. [Medubayeva M.D., Latypova N.A., Kerimkulova A.S., Markabaeva A.M., Kiselova N.I. Peculiarities of pregnancy course and delivery outcomes in women with various forms of arterial hypertension. *Georgian medical news.* 2020; (3): 26–32. (In Russ.)]

Сопутствующие заболевания при COVID-19 и степень их влияния на риск неблагоприятных исходов

Наталья Владимировна Иванова^{1*}, Владимир Семёнович Белов¹,
Александр Иванович Самаркин¹, Зоя Николаевна Третьякевич¹,
Владимир Михайлович Микушев², Юлия Викторовна Бруттан¹

¹Псковский государственный университет, г. Псков, Россия;

²Санкт-Петербургский государственный университет,
г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Анализ сопутствующих COVID-19 заболеваний, степени их влияния на течение заболевания и риск его неблагоприятного исхода.

Методы. В исследовании рассмотрена группа из 110 пациентов в возрасте от 32 до 97 лет, средний возраст 65 лет, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии Псковской областной инфекционной больницы в срок с 07.10.2020 по 23.03.2021. 51% (56 человек) пациентов — мужчины. Регистрировали возраст, сопутствующие заболевания по бинарной шкале (да — нет), характер течения заболевания, степень поражения лёгких, срок пребывания в лечебном учреждении и исход лечения. С помощью регрессионного анализа с применением логистической регрессии исследовали влияние коморбидных заболеваний на тяжесть течения и исходы болезни.

Результаты. Показано, что региональная выборка пациентов демонстрирует повышенную госпитальную летальность по сравнению с данными регистра АКТИВ (33,5% против 7,6%). Хронические респираторные заболевания у пациентов с COVID-19 региональной когорты влияют на фатальный исход в 2,7 раза слабее, чем у зарегистрированных в российском регистре. Наличие эндокринных и тромбоэмболических заболеваний в анамнезе пациентов в целом близко к данным регистра. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания у пациентов региональной когорты влияют на летальность исходов COVID-19 в 2 раза слабее (у пациентов региона риск летальности повышается в 2,066 раза), чем у зарегистрированных в регистре. Достоверность выводов подтверждается путём проверки статистических гипотез и значениями коэффициентов достоверности ниже 5% уровня.

Вывод. Исследование демонстрирует статистически значимое влияние сопутствующих заболеваний на характер течения и исход COVID-19; отмечается специфика результатов, связанная с особенностями выборки и региональным компонентом.

Ключевые слова: COVID-19, коморбидные заболевания, тяжесть течения болезни, статистический анализ.

Для цитирования: Иванова Н.В., Белов В.С., Самаркин А.И., Третьякевич З.Н., Микушев В.М., Бруттан Ю.В. Сопутствующие заболевания при COVID-19 и степень их влияния на риск неблагоприятных исходов. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 843–854. DOI: 10.17816/KMJ2021-843.

Concomitant diseases in COVID-19 and their impact on the risks of adverse outcomes

N.V. Ivanova¹, V.S. Belov¹, A.I. Samarkin¹, Z.N. Tretyakevich¹, V.M. Mikushev², Yu.V. Bruttan¹

¹Pskov State University, Pskov, Russia;

²Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To analyze COVID-19 comorbidities and their impact on disease course and the risk for unfavorable outcomes.

Methods. This study examined a group of 110 patients aged 32 to 97 who were admitted to the intensive care unit of the Pskov Regional Infectious Diseases Hospital in the period from October 7, 2020 to March 23, 2021. The mean

age of patients was 65 years, 51% (56 people) were male. The study recorded age, comorbidities on a binary scale (yes — no), course of the disease, the degree of lung injury, hospital length of stay, treatment outcome. The impact of comorbidities on the disease severity and outcomes was assessed by using logistic regression analysis.

Results. It was shown that a regional sample of patients showed an increased hospital mortality rate compared with the data of the ACTIV registry (33.5 versus 7.6%). Chronic respiratory diseases in patients with COVID-19 regional cohorts affected the fatal outcome 2.7 times less than those registered in the Russian register. The presence of endocrine and thrombotic circulatory system diseases was generally close to the register. Concomitant cardiovascular diseases in patients of the regional cohort affected the mortality of COVID-19 outcomes two times less (in patients of the region, the risk of mortality increased by 2.066 times) than in the registry. The reliability of the conclusions is confirmed by testing statistical hypotheses and reliability coefficients below 5%.

Conclusion. The study shows the statistically significant effect of comorbidities on the COVID-19 outcomes; the specificity of the results related to the sampling characteristics and the regional component.

Keywords: COVID-19, comorbid diseases, disease severity, statistical analysis.

For citation: Ivanova N.V., Belov V.S., Samarkin A.I., Tretyakevich Z.N., Mikushev V.M., Bruttan Yu.V. Concomitant diseases in COVID-19 and their impact on the risks of adverse outcomes. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 843–854. DOI: 10.17816/KMJ2021-843.

Актуальность. Последние два года в мире быстро распространяется острое респираторное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2 (от англ. Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), или COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease 2019), сопровождающееся поражением дыхательных путей с проявлениями от бессимптомной до клинически тяжёлой пневмонии с развитием острой дыхательной недостаточности или острого респираторного дистресс-синдрома [1, 2].

Заболевание COVID-19 протекает существенно тяжелее при сопутствующей патологии [3]. Наличие у пациентов с COVID-19 коморбидности приводит к повышению негативного воздействия вируса, в результате чего активизируются хронические виды патологии и, как следствие, развиваются осложнения [4].

Так, по данным российского регистра АКТИВ [5], в котором зарегистрирован 4751 госпитализированный пациент с COVID-19, уровень летальных исходов у больных, имевших в анамнезе коморбидные или полиморбидные хронические заболевания, возрос в 9,5 раза в сравнении с пациентами без таковых, при этом увеличение летальности произошло во всех возрастных группах [6]. Внутрибольничная летальность при этом составила 7,6%.

Вместе с тем выявлено [7], что уровень летальности был существенно выше у пациентов старших возрастных групп. Так, по данным из Китая, уровень смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19 составлял [8, 9]: для пациентов до 50 лет — до 0,4%; от 50 до 60 лет — 1,3%; от 60 до 69 лет — 3,6%; для старшего поколения (80 лет и более) — 14,3%. В Италии также зарегистрирована более высокая летальность от COVID-19 у больных стар-

ших возрастных групп [10, 11]: 31% умерших имели возраст от 70 до 79 лет, а 58% были старше 80 лет.

Можно отметить, что риск тяжёлого и крайне тяжёлого течения коронавирусного заболевания и неблагоприятных исходов у пациентов старших возрастных групп связан со снижением у старшего поколения функций иммунной системы и физиологических резервов [7], а также с наличием у таких больных полиморбидности и коморбидности [5]. Обнаружено, что, несмотря на тропность к эпителию дыхательных путей, вирус атакует также различные системы организма человека, приводя к развитию различных расстройств [12]. Таким образом, наличие сопутствующей патологии у больных COVID-19 значительно повышает риск неблагоприятных исходов, особенно у пациентов старшего возраста.

Этот факт подтверждается данными ряда клинических исследований [13–18], в которых отражаются многочисленные факты сильной взаимосвязи и взаимовлияния коронавирусной инфекции и коморбидных заболеваний. Таким образом, вопросы оценки уровня внутрибольничной выживаемости пациентов с коронавирусной инфекцией и хроническими коморбидными или полиморбидными заболеваниями актуальны и необходимы для получения адекватной и достоверной картины течения вирусного заболевания COVID-19.

Цель исследования — анализ сопутствующих COVID-19 заболеваний, степени их влияния на течение заболевания и риск его неблагоприятного исхода.

Материал и методы исследования. Статистическому исследованию была подвергнута группа из 110 пациентов в возрасте от 32 до

97 лет, средний возраст 65 лет, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии Псковской областной инфекционной больницы в срок с 07.10.2020 по 23.03.2021. 51% (56 человек) пациентов составляли мужчины.

Для ретроспективного исследования был произведён отбор пациентов по критерию наличия хотя бы одного хронического неинфекционного сопутствующего заболевания методом сплошного отбора из обезличенных историй болезней. Период исследования определён запросом органов управления здравоохранения Псковской области (6 мес) с целью получения оперативных данных по госпитализации и движению пациентов с COVID-19.

Для исследования регистрировали возраст, сопутствующие заболевания по бинарной шкале (да — нет), характер течения заболевания (среднетяжёлый или тяжёлый), степень поражения лёгких в процентах, срок пребывания в лечебном учреждении и исход лечения, а также основной и сопутствующий диагнозы по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. По первичным данным был сформирован набор данных, который исследовали с применением специализированного программного обеспечения, включая язык программирования Python.

Материал исследования основан также на сведениях, приведённых в русско- и англоязычных научных статьях, посвящённых изучению особенностей течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов с хроническими сопутствующими, коморбидными и полиморбидными заболеваниями. При этом основное внимание уделяли систематическим обзорам и метаанализам. В качестве источников клинических данных использовали общероссийский регистр АКТИВ SARS-CoV-2 [5] и аналогичные национальные регистры США [19], Китая [20], Испании [21], Италии [22]; публикации, посвящённые описанию специфики обострения сопутствующих, коморбидных и полиморбидных заболеваний пациентов с COVID-19.

В качестве аналитического инструментария в работе использованы методы систематизации и агрегирования информации, технологии ретроспективного когортного анализа, контент-анализа и структуризации клинической и научно-аналитической информации.

Статистический анализ включает построение моделей логит-регрессии, коэффициенты которой трактуются как повышающие или понижающие шансы летального исхода или тяжёлого/среднетяжёлого течения болезни.

Расчёты производили с применением специализированного программного обеспечения на языках R и Python с открытым исходным кодом. Для моделей оценивали адекватность. Коэффициенты модели проверяли на значимость путём проверки нулевой гипотезы о равенстве соответствующего коэффициента 0 при доверительной вероятности 95% и критическом значении коэффициента достоверности (p-value) 5%. Ввиду ограниченного объёма статьи в полной мере статистические выкладки не приведены.

Результаты. Для изучения региональных аспектов влияния сопутствующих заболеваний на тяжесть течения и исходы COVID-19 была сформирована когорта пациентов с коронавирусной инфекцией, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии Псковской областной инфекционной больницы за период с 07.10.2020 по 23.03.2021. Всего в когорту были включены 110 пациентов, имевших указания в анамнезе на наличие сопутствующих заболеваний. Выполняли оценку соответствия распределения пациентов выборки возрастному и гендерному составу населения Псковской области. Гипотеза о значимых различиях по гендерному признаку не принята. Возрастной состав когорты соответствует возрастному составу пациентов доминирующей группы 40–60 лет, следовательно, полученные авторами данные не позволяют исключить неблагоприятное прогностическое значение наличия коморбидных заболеваний для всех пациентов с COVID-19 в регионе.

Госпитальная летальность составила 33,55% (38 пациентов). Средний срок пребывания в стационаре рассматриваемой когорты 10,1 дня, 95% доверительный интервал 8,9–11,2, при этом средний срок пребывания выживших пациентов 10,5 [10,2; 12,8] против 7,4 [5,2; 9,5] у умерших. У 94 (85%) пациентов были сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), у 39 (35%) — эндокринная патология, 20 (18%) страдали хроническими респираторными заболеваниями, а 17 (15%) и 13 (12%) — болезнями нервной системы и желудочно-кишечного тракта соответственно. В среднем каждый пациент страдал двумя сопутствующими заболеваниями.

Поскольку в исследуемую выборку были включены только пациенты, которые в анамнезе имели сопутствующие заболевания, была проведена оценка степени связи между различными хроническими сопутствующими болезнями и упомянутыми видами выявленных осложнений от COVID-19. Были получены модели регрессии, характеризующие тяжесть те-

Таблица 1. Коэффициенты переменной z модели логит-регрессии госпитальной смертности

Заболевания	Константа, B_0	Эндокринная патология, B_1	Хронические респираторные заболевания, B_2	Заболевания нервной системы, B_3	Заболевания мочеполовой системы, B_4	Болезни системы кровообращения, B_5
Значение	–3,590	1,89308	1,282604	2,814009	–1,398384	1,688544

Таблица 2. Коэффициенты переменной z модели логит-регрессии тяжести течения заболевания

Заболевания	Константа, B_0	Эндокринная патология, B_1	Хронические респираторные заболевания, B_2	Заболевания нервной системы, B_3	Заболевания мочеполовой системы, B_4	Болезни системы кровообращения, B_5
Значение	–1,688	1,066561	0,34032	1,753548	–1,402984	0,5017507

чения заболевания и прогноз исхода такого течения, причём модель имеет вид логит-регрессии в обоих случаях, а вспомогательные переменные z равны (табл. 1 и 2).

Далее рассматриваются только результаты, оценивающие смертность в когорте пациентов. Если пациент до госпитализации имел хронические респираторные заболевания, риск летального исхода у него повышался незначительно — только в 1,302 раза (отношение шансов 1,302; 95% доверительный интервал 0,438–3,872; $p < 0,01$). Наличие в анамнезе пациента эндокринных заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, ожирение) повышало риск неблагоприятного исхода в 3,111 раза (отношение шансов 3,111; 95% доверительный интервал 1,263–4,665; $p < 0,01$). Наличие в анамнезе COVID-больного коморбидного кластера заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) увеличивало риск летальности в 2,066 раза (отношение шансов 2,066; 95% доверительный интервал 0,422–10,121; $p < 0,01$).

Обсуждение. Сопоставление данных регистров госпитализированных пациентов с подтверждённым инфицированием вирусом SARS-CoV-2 России [5] и аналогичных регистров других стран, таких как США [19], Китай [20], Испания [21], Италия [22], с результатами исследований, выполненных в настоящей работе, позволяет отметить риск повышения смертности в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний. Результаты сведены ниже в таблицы. Везде приведены только статистически значимые коэффициенты моделей логит-регрессии.

Неосложнённое течение коронавирусной инфекции можно представить в виде трёх фаз, соответствующих типичным клиническим стадиям развития и течения заболевания, — инкубационной стадии, стадии клинических проявлений и стадии иммунизации [23, 24].

У пациентов (в первую очередь людей пожилого возраста), имеющих сопутствующие, коморбидные и полиморбидные заболевания (хронические лёгочные расстройства, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, коагулопатии, сахарный диабет, хронические заболевания почек и печени), иммунная система не в состоянии эффективно реагировать на репликацию вируса в острой фазе, и вирусное заболевание приобретает urgentный характер [25].

COVID-19 и сопутствующие лёгочные заболевания. Изучение патогенеза при поражении вирусом SARS-CoV-2 Консенсусом экспертов Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Российского кардиологического общества, Российского респираторного общества, Союза реабилитологов России, Российского союза нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний [12] показало, что основной мишенью вируса становятся альвеолоциты II типа в лёгких. Вирусная инфекция, поражающая эти клетки, выполняет функцию триггера, запуская процесс высвобождения провоспалительных цитокинов из активированных макрофагов, который в последующем трансформируется в «цитокиновый шторм» на фоне гиперактивации иммунной системы организма, что способствует поражению лёгочной ткани, а также других органов пациента с COVID-19 [26].

Риск повышения смертности пациентов при сопутствующих лёгочных заболеваниях представлен в табл. 3.

COVID-19 и ССЗ. Основные негативные реакции у пациентов с COVID-19 и сопутствующими ССЗ [30–39] — прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов, нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, патологический ответ миокарда на «цитокиновый шторм», взаимно потенцирую-

Таблица 3. Риск повышения смертности пациентов при сопутствующих лёгочных заболеваниях

Сопутствующие заболевания	Рост летальности	95% доверительный интервал	Источник
Острый респираторный дистресс-синдром	36,667	27,668–48,556; $p < 0,01$	[5, 27, 28]
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	3,53	1,79–6,96; $p < 0,001$	[29]

Таблица 4. Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний

Сопутствующие заболевания	Рост летальности	95% доверительный интервал	Источник
Острый инфаркт миокарда	1,40	1,112–1,763; $p < 0,001$	[3]
Артериальная гипертензия	3,123	12,324–4,198; $p < 0,001$	[5]
Ишемическая болезнь сердца	3,829	3,032–4,836; $p < 0,001$	[5]
Фибрилляция предсердий	4,239	3,17–5,669; $p < 0,001$	[5]
Нарушение сердечного ритма	2,75	1,43–5,25; $p < 0,001$	[35]
Хроническая сердечная недостаточность	6,72	3,34–13,52; $p < 0,001$	[35]
Тромбоз глубоких вен	2,305	0,668–7,953; $p = 0,17$	[5]
Инсульт	12,665	5,643–28,425; $p < 0,01$	[5]
Тромбоэмболия лёгочной артерии	17,877	8,877–36,832; $p < 0,01$	[5]
Сочетание «Артериальная гипертензия — хроническая сердечная недостаточность»	3,963	3,022–5,197; $p < 0,01$	[5]
Сочетание «Артериальная гипертензия — ишемическая болезнь сердца — хроническая сердечная недостаточность»	4,082	3,054–5,455; $p < 0,01$	[5]
Сочетание «Артериальная гипертензия — ишемическая болезнь сердца — хроническая сердечная недостаточность — ожирение»	3,869	2,578–5,806; $p < 0,01$	[5]

ций иммунологический ответ, гиперкоагуляция вследствие эндотелиальной дисфункции, повышения активности тромбоцитов и фактора Виллебранда. Реагирование сердечно-сосудистой системы на инвазию вируса SARS-CoV-2 в клетки организма человека вызывает в конечном итоге нарушение структурной целостности миокарда, перикарда и проводящей системы, сопровождается ростом уровней тропонина и N-концевого пропептида натрийуретического гормона, служащих лабораторными маркерами кардиологической патологии [33, 34].

Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих ССЗ представлен в табл. 4.

COVID-19 и сопутствующие заболевания эндокринной системы. Расстройства эндокринной системы выявляют в среднем у 30% инфицированных SARS-CoV-2 [23, 40]. В публикациях [18, 41] отмечают, что повышенный риск развития COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом обусловлен нарушениями иммунитета в связи с гипергликемией и резким нарушением углеводного обмена. Иммунная система пациентов, страдающих ожирением, постоянно активна и, как следствие, хуже справляется с коронавирусной инфекцией, особенно при

формировании системного воспалительного ответа. Это приводит к существенному повышению тяжести протекания COVID-19 [42].

Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих ССЗ представлен в табл. 5.

COVID-19 и сопутствующие заболевания почек. Распространённость дисфункции почек среди населения составляет около 10%, что обусловлено, высокой распространённостью артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа [18, 43]. Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих заболеваний почек представлен в табл. 6.

COVID-19 и сопутствующие заболевания печени. По данным исследований [46, 47], у многих пациентов с COVID-19 (у 14–53%) возникает нарушение функций печени. Установлено, что поражение печени развивается преимущественно у мужчин старшего возраста с повышенным индексом массы тела и при наличии в анамнезе фоновых болезней печени [48]. У пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, печёночная дисфункция может быть обусловлена [48] прямым цитопатическим эффектом от воздействия вируса, неконтролируемой иммунной реакцией инфицированно-

Таблица 5. Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний

Сопутствующие заболевания	Рост летальности	95% доверительный интервал	Источник
Сахарный диабет	2,85	Не указан	[40]
Сахарный диабет 1-го типа	3,79	1,228–11,691; $p < 0,001$	[5]
Сахарный диабет 2-го типа	2,659	2,089–3,386; $p < 0,001$	[5]
Сахарный диабет + ожирение + сердечно-сосудистые заболевания	2,242	1,595–3,151; $p < 0,01$	[5]
Сахарный диабет + артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца + хроническая сердечная недостаточность	4,215	2,784–6,382; $p < 0,01$	[5]

Таблица 6. Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих заболеваний почек

Сопутствующие заболевания	Рост летальности	95% доверительный интервал	Источник
Хроническая болезнь почек	3,358	2,486–4,536; $p < 0,01$	[5, 44, 45]
При возрасте пациентов 60 лет и более	3,987	2,874–5,53; $p < 0,01$	[5]

Таблица 7. Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих заболеваний печени

Сопутствующие заболевания	Рост летальности	95% доверительный интервал	Источник
Хронические заболевания печени	2,8	1,9–4,0; $p < 0,001$	[52]
Цирроз печени	4,6	2,6–9,3; $p < 0,001$	[53]

Таблица 8. Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих психоневрологических заболеваний

Сопутствующие заболевания	Рост летальности	95% доверительный интервал	Источник
Нарушения мозгового кровообращения	5,02	3,592–7,015; $p < 0,01$	[5]
Инсульт	3,1	1,07–8,94; $p < 0,01$	[57]

го организма, сепсисом, тромбозом, ишемией, а также лекарственным поражением печени. Вирус SARS-CoV-2 способен индуцировать апоптоз клеток печени [49].

Гиперцитокинемия запускает цепь событий, приводящих к множественному поражению органов, включая патологические реакции печени [50]. Также отмечено [51], что в силу значительной уязвимости печени к нарушениям кровообращения из-за её высокой метаболической активности и интенсивного кровоснабжения гипоксия, вызванная осложнениями COVID-19, может привести к ишемии печени и реперфузионной дисфункции.

Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих заболеваний печени представлен в табл. 7.

COVID-19 и сопутствующие психоневрологические заболевания. Невротические расстройства в основном обнаруживают у пациентов с тяжёлыми формами коронавирусной инфекции — у 75,7% больных, к тому же страдающих коморбидными либо полиморбидными заболеваниями, подобными кластеру вида «артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца + сахарный диабет».

Два основных патологических механизма влияния вируса при COVID-19 на нервную систему — прямая инвазия SARS-CoV-2 в нервную ткань и проникновение вируса через решетчатую кость и обонятельные луковицы [54, 55]. Как упоминают в работе [56], неврологические нарушения появляются приблизительно у 36,4% пациентов с COVID-19.

Риск повышения смертности пациентов от сопутствующих психоневрологических заболеваний отражён в табл. 8.

Таким образом, можно подытожить информацию следующим образом.

1. Средний возраст пациентов с COVID-19, зарегистрированных в разных регистрах, достаточно близок и составляет в России [5] 63,4 года, в США [19] — 63 года, в Китае [20] — 64 года, в Испании [21] — 69 лет, в Италии [22] — 63 года. По гендерному признаку разброс более существенный: соотношение женщин/мужчин в России [5] 54/46%, в США [19] — 40/60%, в Китае [20] — 51/49%, в Испании [21] — 43/57%, в Италии [22] — 18/82%.

2. Уровень госпитальной летальности по когортам регистров инфицированных вирусом SARS-CoV-2 имеет следующие значения: Рос-

сия [5] — 7,6%, США [19] — 21%, Китай [20] — 3,2%, Испания [21] — 2,9%, Италия [22] — 7,2%. Такой разброс в данных о летальности обусловлен тем, что в ряде стран Евразийского региона часто госпитализировали пациентов с нетяжёлым течением COVID-19, особенно в 2020 г.

3. Самые распространённые осложнения, приводящие к летальному исходу при инфекции, вызванной SARS-CoV-2: острый респираторный дистресс-синдром — 55,59%, острое почечное повреждение — 43,5%, «цитокиновый шторм» — 35,97%, бактериальная пневмония — 14,91%, тромбоэмболия лёгочной артерии — 5,59%, сепсис — 4,04%, инсульт — 3,73%.

4. Среди сопутствующих заболеваний к основным факторам, увеличивающим риск летального исхода, следует отнести хроническую сердечную недостаточность (увеличение риска летальности в 6,72 раза), нарушение мозгового кровообращения (в 5,02 раза), цирроз печени (в 4,6 раза), фибрилляцию предсердий (в 4,239 раза), ишемическую болезнь сердца (в 3,829 раза), сахарный диабет 1-го типа (в 3,79 раза), хроническую обструктивную болезнь лёгких (в 3,53 раза), хроническую болезнь почек (в 3,358 раза), артериальную гипертензию (в 3,123 раза), хроническую болезнь печени (в 2,8 раза), сахарный диабет 2-го типа (в 2,659 раза).

5. Наличие у пациентов в анамнезе коморбидных заболеваний, как правило, приводит к тяжёлому течению COVID-19 и возрастанию уровня летальности, при сочетании «артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца + хроническая сердечная недостаточность» в 4,082 раза, «артериальная гипертензия + хроническая сердечная недостаточность» — в 3,963 раза, «артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца + хроническая сердечная недостаточность + ожирение» — в 3,869 раза, «сахарный диабет + артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца + хроническая сердечная недостаточность» — в 4,215 раза, «сахарный диабет + ожирение + ССЗ» — в 2,242 раза, «сахарный диабет + ожирение + артериальная гипертензия» — в 2,177 раза.

Следует отметить, что наличие коморбидности в анамнезе пациентов с COVID-19 — один из наиболее значимых факторов риска летальных исходов. Только 4,88% умерших не имели сопутствующих заболеваний, коморбидность же зарегистрирована у 52,03% умерших [5]. Там же [5] отмечено, что наличие у пациентов в возрасте старше 60 лет двух и более сопутствующих заболеваний повышает риск леталь-

ного исхода более чем в 4,5 раза. Вероятные причины негативной прогностической значимости сопутствующих ССЗ при COVID-19 связаны с более высокой распространённостью ССЗ в старших возрастных группах и функциональными нарушениями иммунной системы при ССЗ, а также сахарном диабете.

6. При сопоставлении региональных аспектов влияния сопутствующих заболеваний на летальность при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с данными регистра АКТИВ [5] выявлено, что средний возраст пациентов, учтённых в региональной когорте, составляет 64,5 года, что близко среднему возрасту (63,4 года) пациентов, учтённых в регистре АКТИВ. Гендерное распределение COVID-больных также близко: соотношение женщин/мужчин по данным региона 49/51%, по данным регистра АКТИВ — 54/46%. Госпитальная летальность: данные региональной когорты — 33,55%, данные регистра АКТИВ — 7,6%. Превышение летальности больных COVID-19 в регионе почти в 5 раз обусловлено включением в когорту пациентов, поступивших в Псковскую областную инфекционную больницу с тяжёлыми и крайне тяжёлыми формами течения COVID-19 (см. раздел «Материалы и методы»).

7. Наличие в анамнезе региональных COVID-больных сопутствующих заболеваний также повышает риск неблагоприятного исхода, как и у пациентов, зарегистрированных в регистре АКТИВ. Однако их влияние на риск летальности разное. Хронические респираторные заболевания у пациентов с COVID-19 региональной когорты влияют на фатальный исход в 2,7 раза слабее, чем у зарегистрированных в регистре АКТИВ (увеличение риска летальности в 1,302 раза на региональном уровне против 3,53 раза). Наличие эндокринных заболеваний у пациентов когорты региона повышает риск летального исхода в 3,11 раза, что в целом близко к представленным выше данным регистра АКТИВ (сахарный диабет 1-го типа повышает риск летальности в 3,79 раза, а сахарный диабет 2-го типа — в 2,659 раза). Сопутствующие ССЗ у пациентов региональной когорты влияют на летальность при COVID-19 меньше (повышение в 2,066 раза), чем у зарегистрированных в регистре АКТИВ (риск летальности повышается от 3,869 до 4,082 раза).

ВЫВОДЫ

1. Наличие коморбидности и полиморбидности у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, — один из значимых факторов

риска летальных исходов инфекционного заболевания и предиктор неблагоприятного прогноза COVID-19. Наличие в анамнезе до инфицирования SARS-CoV-2 таких заболеваний, как хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, инсульт, цирроз печени, фибрилляция предсердий, увеличивает риск летальности от новой коронавирусной инфекции в 4 раза и более.

2. Данные по Псковской области в целом коррелируют с данными остальных регионов России. Это позволяет рассматривать область в качестве модельного региона для проведения последующих исследований, в том числе долгосрочных последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19. Вместе с тем, есть и особенности (ряд коморбидных заболеваний оказывает меньшее влияние на риск летальности и тяжести течения заболевания, чем в доступных общероссийских базах).

3. Уровень госпитальной летальности инфицированных вирусом SARS-CoV-2 по регистру АКТИВ составил 7,6%, в то же время по данным региональной когорты — 33,55%.

Участие авторов. Н.В.И. — руководство работой, систематизация исходных данных; В.С.Б. — обзор реестра АКТИВ, статистическая обработка данных; А.И.С. — статистический анализ данных; З.Н.Т. — идея исследования, анализ и систематизация исходных данных; В.М.М. — статистический анализ, оценка достоверности результатов; Ю.В.Б. — обработка результатов с применением средств языка Python.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Благодарности. Авторы выражают благодарность руководству и сотрудникам Псковской областной инфекционной больницы, Псковской областной клинической больницы, Псковской городской больницы, сотрудникам и председателю Комитета по здравоохранению Псковской области Марине Валерьевне Гаращенко лично. Обработка экспериментальных данных выполнена на базе МНОЦ им. Софьи Ковалевской Псковского государственного университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruglieri L., Spina A., Castellazzi P., Cimino P., Tetamanti A., Houdayer E., Arcuri P., Alemanno F., Mortini P., Iannaccone S. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52 (4): jrm00046. DOI: 10.2340/16501977-2678.

2. World Health Organization. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report — 48*. https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7cce4_4 (access date: 27.08.2021).

3. 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.

4. Baumann T., Delgado J., Montserrat E. CLL and COVID-19 at the Hospital Clinic of Barcelona: an interim report. *Leukemia*. 2020; 34: 1–3.

5. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балыкова Л.А., Благонравова А.С., Болдина М.В., Вайсберг А.Р., Галявич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В., Евзерикина А.В., Жарков А.В., Камилова У.К., Ким З.Ф., Кузнецова Т.Ю., Ларева Н.В., Макарова Е.В., Мальчикова С.В., Недогода С.В., Петрова М.М., Починка И.Г., Протасов К.В., Проценко Д.Н., Рузанов Д.Ю., Сайганов С.А., Сарыбаев А.Ш., Селезнёва Н.М., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чинова О.Ю., Шапошник И.И., Щукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Аветисян С.А., Аволян О.Г., Азарян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бакина О.Ю., Барышева О.Ю., Батчаева А.С., Битиева А.М., Бихтеев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Буду А.М., Бурыгина Л.А., Быкова Г.А., Варламова Д.Д., Везикова Н.Н., Вербицкая Е.А., Вилкова О.Е., Винникова Е.А., Вустина В.В., Галова Е.А., Генкель В.В., Горшенина Е.И., Гостищев Р.В., Григорьева Е.В., Губарева Е.Ю., Дабылова Г.М., Демченко А.И., Долгих О.Ю., Дуванов И.А., Дуйшобоев М.Ы., Евдокимов Д.С., Егорова К.Е., Ермилова А.Н., Желдыбаева А.Е., Заречнова Н.В., Иванова С.Ю., Иванченко Е.Ю., Ильина М.В., Казаковцева М.В., Казымова Е.В., Калинина Ю.С., Камардина Н.А., Караченова А.М., Каретников И.А., Кароли Н.А., Карпов О.В., Карсиев М.Х., Каскаева Д.С., Касимова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Керимова А.Ш., Ким Е.С., Киселёва Н.В., Клименко Д.А., Климова А.В., Ковалишена О.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колядич М.И., Кондракова О.В., Коновал М.П., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королёва Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичёв К.В., Кулчороева Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А., Леванкова В.И., Левин М.Е., Любавина Н.А., Магдеева Н.А., Мазалов К.В., Майсеенко В.И., Макарова А.С., Марипов А.М., Марусина А.А., Мельников Е.С., Моисеенко Н.Б., Мурадова Ф.Н., Мурадян Р.Г., Мусаелян Ш.Н., Никитина Н.М., Огурлиева Б.Б., Одегова А.А., Омарова Ю.В., Омурзакова Н.А., Оспанова Ш.О., Пахомова Е.В., Петров Л.Д., Пластинина С.С., Погребёцкая В.А., Поляков Д.С., Пономаренко Е.В., Попова Л.Л., Прокофьева Н.А., Пудова И.А., Раков Н.А., Рахимов А.Н., Розанова Н.А., Серикболкызы С., Симонов А.А., Скачкова В.В., Смирнова Л.А., Соловьёва Д.В., Соловьёва И.А., Сохова Ф.М., Субботин А.К., Сухомлинова И.М., Сушилова А.Г., Тагаева Д.Р., Титойкина Ю.В., Тихонова Е.П., Токмин Д.С., Торгунакова М.С., Треногина К.В., Тростянецкая Н.А.,

Трофимов Д.А., Туличев А.А., Тупицин Д.И., Турсунова А.Т., Уланова Н.Д., Фатенков О.В., Федорина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фомина И.С., Фролова И.А., Цвингер С.М., Цома В.В., Чолпонбаева М.Б., Чудиновских Т.И., Шахгильдян Л.Д., Шевченко О.А., Шешина Т.В., Шишкина Е.А., Шишков К.Ю., Щербakov С.Ю., Яушева Е.А. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенёвших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Рос. кардиол. ж.* 2021; 26 (4): 4470. [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Y.N., Konradi A.O., Lopatin Y.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Hayrapetyan H.G., Babin A.P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Balykova L.A., Blagonravova A.S., Boldina M.V., Vaisberg A.R., Galyavich A.S., Gomonoval V.V., Grigorieva N.U., Gubareva I.V., Demko I.V., Evzerikhina A.V., Zharkov A.V., Kamilova U.K., Kim Z.F., Kuznetsova T.Yu., Lareva N.V., Makarova E.V., Malchikova S.V., Nedogoda S.V., Petrova M.M., Pochinka I.G., Protasov K.V., Protzenko D.N., Ruzanov D. Yu., Sayganov S.A., Sarybaev A.Sh., Selezneva N.M., Sugraliev A.B., Fomin I.V., Khlynova O.V., Chizhova O.Yu., Shaposhnik I.I., Schukarev D.A., Abdrahmanova A.K., Avetisyan S.A., Avoyan H.G., Azarian K.K., Aimakhanova G.T., Ayipova D.A., Akunov A.Ch., Alieva M.K., Aparkina A.V., Aruslanova O.R., Ashina E.Yu., Badina O.Y., Barisheva O.Yu., Batchayeva A.S., Bitieva A.M., Bikhteyev I.U., Borodulina N.A., Bragin M.V., Budu A.M., Burygina L.A., Bykova G.A., Varlamova D.D., Vezikova N.N., Verbitskaya E.A., Vilkoval O.E., Vinnikova E.A., Vustina V.V., Galova E.A., Genkel V.V., Gorshenina E.I., Gostishev R.V., Grigorieva E.V., Gubareva E.Yu., Dabylova G.M., Demchenko A.I., Dolgikh O.Yu., Duvanov I.A., Duyshobayev M.Y., Evdokimov D.S., Egorova K.E., Ermilova A.N., Zheldybayeva A.E., Zarechnova N.V., Ivanova S.Yu., Ivanchenko E.Yu., Ilina M.V., Kazakovtseva M.V., Kazymova E.V., Kalinina Yu.S., Kamardina N.A., Karachenova A.M., Karetnikov I.A., Karoli N.A., Karpov O.V., Karsiev M.Kh., Kaskaeva D.S., Kasymova K.F., Kerimbekova Zh.B., Kerimova A.Sh., Kim E.S., Kiseleva N.V., Klimenko D.A., Klimova A.V., Kovalishina O.V., Kolmakova E.V., Kolchinskaya T.P., Kolyadich M.I., Kondriakova O.V., Konoval M.P., Konstantinov D.Yu., Konstantinova E.A., Kordukova V.A., Koroleva E.V., Kraposhina A.Yu., Kriukova T.V., Kuznetsova A.S., Kuzmina T.Y., Kuzmichev K.V., Kulchoroeva Ch.K., Kuprina T.V., Kouranova I.M., Kurenkova L.V., Kurchugina N.Yu., Kushubakova N.A., Levankova V.I., Levin M.E., Lyubavina N.A., Magdeyeva N.A., Mazalov K.V., Majseenko V.I., Makarova A.S., Maripov A.M., Marusina A.A., Melnikov E.S., Moiseenko N.B., Muradova F.N., Muradyan R.G., Musaelian Sh.N., Nikitina N.M., Ogurlieva B.B., Odegova A.A., Omarova Yu.M., Omurzakova N.A., Ospanova Sh.O., Pahomova E.V., Petrov L.D., Platinina S.S., Pogrebetskaya V.A., Polyakov D.S., Ponomarenko E.V., Popova L.L., Prokofeva N.A., Pudova I.A., Rakov N.A., Rakhimov A.N., Rozanova N.A., Serikbolkyzy S., Simonov A.A., Skachkova V.V., Smirnova L.A., Soloveva D.V., Soloveva I.A., Sokhova F.M., Subbotin A.K., Sukhomlinova I.M., Sushilova A.G., Tagayeva D.R., Titokina Yu.V., Tikhonova E.P., Tokmin D.S., Torgunakova M.S., Trenogina K.V., Trostianetckaia N.A., Trofimov D.A., Tulichev A.A., Tupitsin D.I., Tursunova A.T., Ulanova N.D., Fatenkov O.V., Fedorishina O.V., Fil T.S., Fomina I.Yu., Fominova I.S., Frolova I.A., Tsvinger S.M., Tsoma V.V., Chol-

ponbaeva M.B., Chudinovskikh T.I., Shakhgildyan L.D., Shevchenko O.A., Sheshina T.V., Shishkina E.A., Shishkov K.Yu., Sherbakov S.Y., Yaushcheva E.A. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (4): 4470. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470.

6. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.

7. Ткачёва О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А., Мильто А.С., Наумов А.В., Стражеско И.Д., Воробьёва Н.М., Дудинская Е.Н., Малая И.П., Крылов К.Ю., Тюхменев Е.А., Розанов А.В., Остапенко В.С., Маневич Т.М., Щедрина А.Ю., Семёнов Ф.А., Мхитарян Э.А., Ховасова Н.О., Ерусланова Е.А., Котовская Н.В., Шарашкина Н.В. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Кардиоваск. терап. и профил.* 2020; 19 (3): 2601. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Aleksanyan L.A., Milto A.S., Naumov A.V., Strazhesko I.D., Vorobyeva N.M., Dudinskaya E.N., Malaya I.P., Krylov K.Yu., Tyukhmenev E.A., Rozanov A.V., Ostapenko V.S., Manevich T.M., Shchedrina A.Yu., Semenov F.A., Mkhitarayan E.A., Khovasova N.O., Yerulanova E.A., Kotovskaya N.V., Sharashkina N.V. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19 (3): 2601. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2601.

8. Chinese Center for Control and Prevention. <http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/> (access date: 27.08.2021).

9. Vital surveillances: The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China. 2020. <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51/> (access date: 28.08.2021).

10. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020; 395 (10231): 1225–1228. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.

11. Porcheddu R., Serra C., Kelvin D., Kelvin N., Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2020; 14 (2): 125–128. DOI: 10.3855/jidc.12600.

12. Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М., Белевский А.С., Герасименко М.Ю., Глезер М.Г., Гордеев М.Н., Драпкина О.М., Иванова Г.Е., Иоселиани Д.Г., Карамнова Н.С., Космачёва Е.Д., Кулешов А.В., Кукшина А.А., Лядов К.В., Лямина Н.П., Макарова М.Р., Мещерякова Н.Н., Никитюк Д.Б., Пасечник И.Н., Персиянова-Дуброва А.Л., Погонченкова И.В., Свет А.В., Стародубова А.В., Тутельян В.А. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Рос. кардиол. ж.* 2021; 26 (5): 4487. [Bubnova M.G., Shlyakhto E.V., Aronov D.M., Belevsky A.S., Gerasimenko M.Yu., Glezer M.G., Gordeev M.N., Drapkina O.M., Ivanova G.E., Ioseliani D.G., Karamnova N.S., Kosmacheva E.D., Kuleshov A.V., Kukshina A.A., Lyadov K.V., Lyamina N.P., Makarova M.R., Meshcheryakova N.N., Nikityuk D.B., Pasechnik I.N., Persi-

- yanova-Dubrova A.L., Pogonchenkova I.V., Svet A.V., Starodubova A.V., Tutelyan V.A. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (5): 4487. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4487.
13. Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Пулин А.А., Кутишенко Н.П., Акимкин В.Г., Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Лерман О.В., Макоев А.Н., Окшина Е.Ю., Кудряшов Е.В., Кляшторный В.Г., Смирнов А.А., Фомина В.С. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (TARGET-VIP): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. *Кардиоваск. тер. и профил.* 2020; 19 (6): 2727. [Drapkina O.M., Karpov O.E., Lukyanov M.M., Martsevich S.Yu., Pulin A.A., Kutishenko N.P., Akimkin V.G., Andreenko E.Yu., Voronina V.P., Dindikova V.A., Dmitrieva N.A., Zagrebelsky A.V., Lerman O.V., Makoveeva A.N., Okshina E.Yu., Kudryashov E.V., Klyashstorny V.G., Smirnov A.A., Fomina V.S. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19 (6): 2727. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2727.
14. Pranata R., Huang I., Lim M.A., Wahjoepramono E.J., July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020; 29 (8): 104949. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.
15. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID-19. *Анн. клин. и эксперим. неврол.* 2020; 14 (2): 62–69. [Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A. Neurological aspects of COVID-19. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2020; 14 (2): 62–69. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.8.
16. Лялюкова Е.А., Долгалёв И.В., Чернышёва Е.Н., Друк И.В., Коновалова Г.М., Лялюков А.В. COVID-19 и дисфункция печени: современные идеи и новые терапевтические стратегии. *Леч. врач.* 2021; (2): 20–25. [Lyalyukova E.A., Dolgalev I.V., Chernysheva E.N., Druk I.V., Konovalova G.M., Lyalyukov A.V. COVID-19 and liver dysfunction: current ideas and new therapeutic strategies. *Lechaschi Vrach.* 2021; (2): 20–25. (In Russ.) DOI: 10.26295/OS.2021.16.99.004.
17. Куклина Г.М., Макарянц Н.Н. Описание течения инфекции COVID-19 у пациента с множественной коморбидной патологией: волосатоклеточным лейкозом, хронической формой генерализованного саркоидоза, тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Клинический случай. *Consil. Med.* 2021; 23 (3): 292–295. [Kuklina G.M., Makar'iants N.N. Description of COVID-19 infection course in a patient with multiple comorbidity: hairy cell leukemia, chronic generalized sarcoidosis and deep vein thrombosis in the lower extremities. Case report. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 292–295. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200815.
18. Абдурахманов И.У., Умурзаков Ш.Э., Жамилова Г.К., Сатарова А.А., Айдаров З.А. COVID-19 и коморбидная патология (обзор литературы). *The Scientific Heritage*. 2021; 68-2 (68): 56–64. [Abdurakhmanov I.U., Umurzakov Sh.E., Zhamilova G.K., Satarova A.A., Aidarov Z.A. COVID-19 and comorbid pathology (literature review). *The Scientific Heritage*. 2021; (68): 56–64. (In Russ.)]
19. National Institute for Health and Care Excellence, Royal College of General Practitioners, Healthcare Improvement Scotland SIGN. *COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19*. London: National Institute for Health and Care Excellence. 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (access date: 18.12.2020).
20. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворовский А.Г., Бровко М.Ю., Умбетова К.Т., Алиев В.А., Буланова Е.Л., Бондаренко И.Б., Волкова О.С., Гайнитдинова В.В., Гнеушева Т.Ю., Дубровин К.В., Капустина В.А., Краева В.В., Мержоева З.М., Нуралиева Г.С., Ногтев П.В., Панасюк В.В., Политов М.Е., Попов А.М., Попова Е.Н., Распопина Н.А., Роюк В.В., Сорокин Ю.Д., Трущенко Н.Б., Халикова Е.Ю., Царёва Н.А., Чикина С.Ю., Чичкова Н.В., Акулкина Л.А., Буланов Н.М., Ермолова Л.А., Зыкова А.С., Китбальян А.А., Моисеев А.С., Потапов П.П., Тао Е.А., Шоломова В.И., Щепалина А.А., Яковлева А.А. Клиническая характеристика 1007 больных тяжёлой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клин. фармакол. и тер.* 2020; 29 (2): 21–29. [Glybochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N., Moiseev S.V., Yavorovsky A.G., Brovko M.Yu., Umbetova K.T., Aliev V.A., Bulanova E.L., Bondarenko I.B., Volkova O.S., Gainitdinova V.V., Gneusheva T.Yu., Dubrovin K.V., Kapustina V.A., Kraeva V.V., Merzhoeva Z.M., Nuralieva G.S., Nail P.V., Panasyuk V.V., Politov M.E., Popov A.M., Popova E.N., Raspopina N.A., Royuk V.V., Sorokin Yu.D., Trushenko N.V., Khalikova E.Yu., Tsareva N.A., Chikina S.Yu., Chichkova N.V., Akulkina L.A., Bulanov N.M., Ermolova L.A., Zyкова A.S., Kitbalyan A.A., Moiseev A.S., Potapov P.P., Tao E.A., Sholomova V.I., Shchepalina A.A., Yakovleva A.A. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (2): 21–29. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
21. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
22. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L., Chen H.D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S., Zhao K., Chen Q.J., Deng F., Liu L.L., Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
23. Митьковская Н., Григоренко Е., Рузанов Д., Статкевич Т. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность. *Наука и инновации*. 2020; (7): 50–60. [Mitkovskaya N., Grigorenko E., Ruzanov D., Statkevich T. COVID-19 coronavirus infection and comorbidity. *Nauka i innovatsii*. 2020; (7): 50–60. (In Russ.) DOI: 10.29235/1818-9857-2020-7-50-60.
24. Ling L., Lianfeng L., Wei C., Taisheng L. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 727–732. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199.
25. Siddiqui H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 2020; 39 (5): 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.

26. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р., Першина Е.А., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В., Михалева Л.М., Калинин Д.В., Варясин В.В., Тишкевич О.А., Виноградов С.А., Михайличенко К.Ю., Черняк А.В. Особенности патологической анатомии лёгких при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 519–532. [Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Zh.R., Pershina E.A., Mishnev O.D., Zayratyants O.V., Mikhaleva L.M., Kalinin D.V., Varyasin V.V., Tishkevich O.A., Vinogradov S.A., Mikhaylichenko K.Yu., Chernyak A.V. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 519–532. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
27. Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir. Med.* 2020; 167: 105941. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105941.
28. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
29. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A., Javanbakht M.H., Sarraf P., Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020; 23 (5): 1416–1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748.
30. Бунова С.С., Охотникова П.И., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Осипова О.А., Жернакова Н.И. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности. *Кардиоваск. терап. и профил.* 2021; 20 (4): 2953. [Bunova S.S., Okhotnikova P.I., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A., Osipova O.A., Zhernakova N.I. COVID-19 and cardiovascular comorbidity: novel approaches to reduce mortality. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (4): 2953. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2953.
31. Chung M., Zidar D., Bristow M., Cameron S., Chan T., Harding C.V. 3rd., Kwon D., Singh T., Tilton J., Tsai E., Tucker N., Barnard J., Loscalzo J. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2021; 128 (8): 1214–1236. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997.
32. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 688–699. [Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 688–699. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.
33. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T. Jr., Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19 — related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Hear. Rhythm*. 2020; 17 (9): 1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
34. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
35. Hessami A., Shamshirian A., Heydari K., Pourali F., Alizadeh-Navaei R., Moosazadeh M., Abrotan S., Shojai L., Sedighi S., Shamshirian D., Rezaei N. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 46: 382–391. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.022.
36. Петриков С.С., Иванников А.А., Васильченко М.К., Эсауленко А.Н., Алиджанова Х.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз. *Ж. им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2021; 10 (1): 14–26. [Petrkov S.S., Ivannikov A.A., Vasilchenko M.K., Esaulenko A.N., Alidzhanova Kh.G. COVID-19 and cardiovascular system: Pathophysiology, pathomorphology, complications, long-term prognosis. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'*. 2021; 10 (1): 14–26. (In Russ.)] DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26.
37. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020; 191: 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
38. Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F., Jeanpierre E., Rauch A., Labreuche J., Susen S. Lille ICU Haemostasis COVID-19 group. Pulmonary Embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020; 142: 184–186. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
39. Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L., Cani D.S., Di Pasquale M., Tomasoni D., Italia L., Zacccone G., Tedino C., Fabbriatore D., Curnis A., Faggiano P., Gorga E., Lombardi C.M., Milesi G., Vizzardi E., Volpini M., Nodari S., Specchia C., Maroldi R., Bezzi M., Metra M. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 1821–1829. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa388.
40. Андреева А.В., Маркова Т.Н., Анциферов М.Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021; 20 (2): 11–20. [Andreeva A.V., Markova T.N., Antsiferov M.B. Management of patients with diabetes mellitus and COVID-19. *Doctor.Ru*. 2021; 20 (2): 11–20. (In Russ.)] DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20.
41. Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А., Еремкина А.К., Пигарова Е.А., Мельниченко Г.А. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии. *Пробл. эндокринологии*. 2020; 66 (1): 7–13. [Mokrysheva N.G., Galstyan G.R., Kirzhakov M.A., Eremkina A.K., Pigarova E.A., Melnichenko G.A. COVID-19 Pandemic and endocrinopathies. *Problemy Endocrinologii*. 2020; 66 (1): 7–13 (In Russ.)] DOI: 10.14341/probl12376.
42. Finer N., Garnett S.P., Bruun J.M. COVID-19 and obesity. *Clin. Obes.* 2020; 10 (3): 12365. DOI: 10.1111/cob.12365.
43. Иманов Б.Ж., Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Сарыбаев А.Ш. Влияние почечной дисфункции на сердечно-сосудистую систему. Возможности ранней диагностики почечной дисфункции. *Архив внутренней мед.* 2018; 8 (4): 260–265. [Imanov B.Zh., Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Sarybaev A.Sh. Effect of renal dysfunction on the cardiac-vascular system. The possibilities of early diagnosis of the renal dysfunction. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8 (4): 260–265. (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-260-265.
44. Выхристенко Л.Р., Счастливенко А.И., Бондарева Л.И., Сидоренко А.В., Музыка О.Г. Поражение почек при инфекции COVID-19. *Вестн. ВГМУ*. 2021; 20 (1): 7–23. [Vykhristsenko L.R., Schastlivenko A.I., Bondareva L.I., Sidorenko A.V., Muzyka O.G. Поражение почек при инфекции COVID-19. *Vestn. VGMU*. 2021; 20 (1): 7–23. (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-260-265.

- va L.I., Sidarenko A.V., Muzyka O.G. Kidney damage in COVID-19 infection. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2021; 20 (1): 7–23. (In Russ.) DOI: 10.22263/2312-4156.2021.1.7.
45. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98 (1): 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
46. Ali N., Hossain K. Liver injury in severe COVID-19 infection: current insights and challenges. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 14 (10): 879–884. DOI: 10.1080/17474124.2020.1794812.
47. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y., Li Z., Zhou G., Gou J., Qu J., Sun Y., Liu Y., He Q., Chen J., Liu L., Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J. Hepatol. PMC. PubMed*. 2020; 73: 566–574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
48. Olry A., Meunier L., Delire B., Larrey D., Horsmans Y., Le Louet H. Drug induced liver injury and COVID-19 infection: The rules remain the same drug safety. 2020; 43: 615–617. DOI: 10.1007/s40264-020-00954-z.
49. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395: 1033–1034. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30628-0.
50. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D., Poucke S.V., Liu W.Y., Zheng M.H. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2020; 8 (1): 18–24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018.
51. Singh S., Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in United States: a multi-center research network study. *Gastroenterology*. 2020; 159 (2): 768–771. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.064.
52. Петров В.И., Пономарёва А.В., Ивахненко И.В., Разваляева О.В., Мешрки Б.А., Стаценко В.И. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19. *Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та*. 2020; (4): 9–15. [Petrov V.I., Ponomareva A.V., Ivakhnenko I.V., Razvalyaeva O.V., Meshrqi B.A., Statsenko V.I. Etiopathogenetic aspects of liver injury in patients with COVID-19. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2020; (4): 9–15. (In Russ.)] DOI: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-9-15.
53. Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М., Латыпова Р.Ф. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020; 26 (3): 317–326. [Novikova L.B., Akopian A.P., Sharapova K.M., Latypova R.F. Neurological and mental disorders associated with COVID-19. *Arterial Hypertension*. 2020; 26 (3): 317–326. (In Russ.)] DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326.
54. Шепелева И.И., Чернышёва А.А., Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И., Гурина О.И. COVID-19: поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения. *Социал. и клин. психиатрия*. 2020; 30 (4): 76–82. [Shepeleva I.I., Chernysheva A.A., Kiryanova E.M., Salnikova L.I., Gurina O.I. The nervous system damages and psychological and psychiatric complications on the COVID-19 pandemic. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiaatri*. 2020; 30 (4): 76–82. (In Russ.)]
55. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARSCoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol*. 2020; 92 (7): 703–704. DOI: 10.1002/jmv.25728.
56. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клин. практика*. 2020; 11 (2): 60–80. [Belopasov V.V., Yachou Y., Samoilova E.M., Baklaushev V.P. The Nervous System Damage in COVID-19. *Klinicheskaya praktika*. 2020; 11 (2): 60–80. (In Russ.)] DOI: 10.17816/clin pract34851.
57. Trejo-Gabriel-Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia*. 2020; 35 (5): 318–322. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.015.

Влияние геометрии проксимального анастомоза, маркёров апоптоза и пролиферации клеток на отдалённые результаты проходимости после реконструктивных вмешательств на артериях бедренно-подколенного сегмента

Роман Евгеньевич Калинин¹, Игорь Александрович Сучков¹,
Эмма Анатольевна Климентова^{2*}, Иван Николаевич Шанаев¹

¹Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань, Россия;

²Областная клиническая больница г. Рязань, Россия

Реферат

Цель. Изучить изменения топографии устья глубокой артерии бедра, маркёров пролиферации и апоптоза у пациентов после открытых вмешательств на артериях бедренно-подколенного сегмента.

Методы. В исследование включены 35 пациентов с облитерирующим атеросклерозом периферических артерий, бедренно-подколенной окклюзией, IIБ–III стадией, перенёсших открытое вмешательство. Средний возраст пациентов составил 69±4,6 года. В числе пациентов были 26 мужчин. Пациенты разделены на две группы: в группу А вошли 18 пациентов, которым проведено бедренно-подколенное протезирование, в группу В — 17 пациентов с бедренно-подколенным шунтированием. Группы были сопоставимы по возрасту и тяжести заболевания ($p > 0,05$). Определение тромбоцитарного фактора роста ВВ и растворимой формы Fas в сыворотке крови производили непосредственно перед вмешательством, на 1-е, 7-е сутки и через 1 мес после операции. Дуплексное сканирование осуществляли на 7-е сутки, через 1 и 18 мес. Для статистической обработки данных использована программа Statistica 10.0. Достоверность различий между несвязанными выборками оценивали по критерию t-критерию Стьюдента. Корреляционный анализ проводили по методике Пирсона.

Результаты. На 1-е сутки у пациентов группы А произошло снижение концентрации растворимой формы Fas до 0,41 нг/мл ($p=0,01$) в сравнении с его значением 0,78 нг/мл у пациентов группы В. На 7-е сутки значения тромбоцитарного фактора роста ВВ были повышены у пациентов группы А до 35,2 нг/мл в сравнении со значениями пациентов группы В — 23,2 нг/мл ($p=0,00001$). Через 1 мес уровень тромбоцитарного фактора роста ВВ у пациентов группы А был 22,8 нг/мл, оставаясь повышенным в сравнении со значениями у пациентов группы В — 14,4 нг/мл ($p=0,0003$).

Вывод. Бедренно-подколенное протезирование приводит к изменению угла отхождения глубокой артерии бедра до 70–80%, что сопровождается изменением динамики маркёров апоптоза и пролиферации клеток, приводящим к увеличению толщины, гиперплазии неоинтимы и прогрессированию атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, sFas, PDGF ВВ, глубокая артерия бедра, угол отхождения, гиперплазия интимы, рестеноз.

Для цитирования: Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Шанаев И.Н. Влияние геометрии проксимального анастомоза, маркёров апоптоза и пролиферации клеток на отдалённые результаты проходимости после реконструктивных вмешательств на артериях бедренно-подколенного сегмента. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 855–861. DOI: 10.17816/KMJ2021-855.

The effect of the geometry of the proximal anastomosis, markers of apoptosis and cell proliferation on the long-term patency following reconstructive interventions on the femoropopliteal arterial segment

R.E. Kalinin¹, I.A. Suchkov¹, E.A. Klimentova², I.N. Shanaev¹

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia

Abstract

Aim. To study changes in the topography of the orifice of the deep femoral artery (DFA), markers of proliferation, and apoptosis in patients after open interventions on the femoropopliteal arterial segment.

Methods. The study included 35 patients with atherosclerotic peripheral arterial disease (PAD), femoral-popliteal occlusion, stage IIB–III of the disease according to the classification of A.V. Pokrovsky–Fontaine, who underwent open surgery. The average age of the patients was 69 ± 4.6 years. These patients included 26 men. Patients were divided into two groups: group A included 18 patients who underwent femoral-popliteal prosthetics (distal End-To-End bypass anastomoses), group B included 17 patients with femoral-popliteal bypass surgery (distal End-To-Side bypass anastomoses). The groups were comparable in terms of age and disease severity ($p > 0.05$). Determination of serum platelet-derived growth factor BB (PDGF BB) and soluble form Fas (sFas) levels was carried out immediately before the intervention, on the 1st, 7th days, and 1 month after the operation. Duplex scanning (DS) was performed on day 7, after 1 and 18 months. Statistica 10.0 software was used for statistical data processing. The significance of differences between unrelated samples was assessed using the Student's t-test. The correlations between variables were analyzed by using Pearson's method.

Results. On 1st day, there was a decrease in soluble Fas in patients of group A compared with group B (0.41 ng/ml vs 0.78 ng/ml, $p=0.01$). On the 7th day, the levels of serum platelet-derived growth factor BB were increased in patients of group A compared with group B (35.2 ng/ml vs 23.2 ng/ml, $p=0.00001$). After 1 month, the level of serum platelet-derived growth factor BB in patients of group A remained elevated compared with those in patients of group B (22.8 ng/ml vs 14.4 ng/ml, $p=0.0003$).

Conclusion. Femoropopliteal prosthetics leads to a change in branching angle of the deep femoral artery up to 70–80%, accompanied by changing dynamics of apoptotic markers and cell proliferation, leading to an increase in the thickness of neointimal hyperplasia and the progression of atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, sFas, PDGF BB, deep femoral artery, bifurcation angle, intimal hyperplasia, restenosis.

For citation: Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., Shanaev I.N. The effect of the geometry of the proximal anastomosis, markers of apoptosis and cell proliferation on the long-term patency following reconstructive interventions on the femoropopliteal arterial segment. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 855–861. DOI: 10.17816/KMJ2021-855.

Актуальность. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей занимает значительную часть в структуре сердечно-сосудистых заболеваний у населения различных стран мира [1]. Неуклонно прогрессирующее течение этой патологии приводит к развитию критической ишемии конечности, что обуславливает неблагоприятный прогноз в отношении её сохранения и жизни пациента [2].

Поражение бедренно-подколенного сегмента артерий нижних конечностей бывает одной из самых распространённых локализаций, и в случае окклюзии поверхностной бедренной артерии более 25 см рекомендовано выполнение открытой операции на данном сегменте [3, 4].

По типу формирования проксимального анастомоза бедренно-подколенных шунтов выделяют два типа вмешательств: шунтирование и протезирование. При проведении шунтирования проксимальный анастомоз формируется под острым углом до 60° над устьем глубокой артерии бедра (ГАБ), что создаёт лучшие условия для кровотока за счёт уменьшения гемодинамического сопротивления и соответственно энергетических потерь при прохождении крови из артерии в шунт [5].

В литературе достаточно хорошо освещены вопросы влияния геометрии анастомозов

на формирование потока крови [5]. Для уменьшения энергетических потерь из-за нестабильности кровотока переход из артерии в протез должен быть как можно более плавным. По этой причине считают, что анастомоз по типу «конец в конец» близок к идеалу. Уменьшение угла анастомоза снижает нарушения кровотока в антеградном направлении, но не устраняет их полностью, так как нельзя уменьшить угол между шунтом и донорской артерией менее 30° без увеличения длины анастомоза [6].

Однако тут возникает закономерный вопрос: влияет ли тип формирования проксимального анастомоза на изменения топографии устья ГАБ и соответственно гемодинамики? Информации по данному вопросу в литературе мы не обнаружили.

В ряде работ было показано, что изменения гемодинамических факторов могут влиять на пролиферацию и апоптоз клеток сосудистой стенки [7]. Так, уменьшение напряжения ламинарного сдвига увеличивает экспрессию и последующее высвобождение фактора роста фибробластов, проапоптотического белка Вах при неизменных значениях антиапоптотического белка Bcl-2 (маркёры внутреннего пути апоптоза) [8, 9].

В литературе мы не встретили исследований, посвящённых изучению влияния изменения

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Стадия хронической ишемии нижних конечностей	Группа А	Группа В	р
ИБ, n (%)	8 (44,4)	7 (41,2)	0,97
III, n (%)	10 (55,6)	10 (58,8)	
Сопутствующая патология			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	3 (16,7)	2 (11,8)	0,487
Артериальная гипертензия, n (%)	6 (33,3)	5 (29,4)	0,539
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	3 (16,7)	2 (11,8)	0,487
Перенесённый ишемический инсульт в каротидном бассейне, n (%)	2 (11,1)	2 (11,8)	0,602

гемодинамики на маркёры внешнего пути апоптоза. Один из основных их представителей — Fas-лиганд (FasL), который индуцирует апоптоз посредством взаимодействия с трансмембранным рецептором Fas. Растворимая форма рецептора Fas (sFas) не имеет трансмембранного участка и блокирует взаимодействие FasL с Fas.

Fas экспрессируется на многих типах клеток сосудистой стенки и играет важную роль в контроле экстравазации воспалительных клеток. При эндогенной экспрессии FasL функционирует как ингибитор воспалительных реакций, вызывая Fas-опосредованную гибель иммунных клеток, когда они пытаются проникнуть в стенку сосуда. Экспрессия Fas и FasL была обнаружена как в нормальной, так и в поражённой стенке сосуда, и активация данного пути апоптоза — признак атерогенеза [10].

Изменения гемодинамики потока крови оказывают влияние на пролиферацию и миграцию клеток сосудистой стенки [11]. Тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF BB — от англ. platelet derived growth factor) — один из самых сильных митогенов и хемоаттрактантов для фибробластов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток [12]. В экспериментальном исследовании воздействие в течение 24 ч ламинарного кровотока на гладкомышечные клетки аортальной стенки животных приводило к уменьшению их пролиферации на 54% [7].

Цель исследования: изучить изменения топографии устья ГАБ, маркёров пролиферации и апоптоза у пациентов после открытых реваскуляризирующих вмешательств на артериях бедренно-подколенного сегмента, а также влияние этих факторов на результаты оперативно-го лечения через 18 мес.

Материал и методы исследования. В когортное исследование были включены 35 пациентов с облитерирующим атеросклерозом периферических артерий, бедренно-подколенной окклюзией, IБ–III стадией заболевания по классификации А.В. Покровского–Фонтейна.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (протокол №7 от 03.03.2020). Средний возраст пациентов составил $69 \pm 4,6$ года. В число пациентов входили 26 (74,3%) мужчин.

Пациентам было выполнено открытое реконструктивное вмешательство с использованием синтетического протеза PTFE 8 мм с последующим разделением на две группы: в группу А вошли 18 пациентов, которым было проведено бедренно-подколенное протезирование выше щели коленного сустава (конфигурация проксимального анастомоза по типу «конец в конец»), в группу В — 17 пациентов с бедренно-подколенным шунтированием выше щели коленного сустава (конфигурация проксимального анастомоза по типу «конец в бок»). Все пациенты были прооперированы в отделении сосудистой хирургии Областной клинической больницы (г. Рязань) в период с 2020 по 2021 г. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Группа сравнения была представлена 30 здоровыми добровольцами (все мужчины, средний возраст $64 \pm 2,3$ года).

После получения информированного согласия были взяты образцы крови из кубитальной вены: непосредственно перед вмешательством, на 1-е, 7-е сутки и через 1 мес после операции.

Определение количества белков PDGF BB и sFas в сыворотке крови производили с помощью иммуноферментного анализа коммерческими наборами «Invitrogen Thermo Fisher» (США) в соответствии с инструкциями производителя.

Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей осуществляли на 7-е сутки, через 1 и 18 мес, оценивая проходимость шунтов и геометрию анастомозов с расчётом индекса сопротивления (RI — от англ. resistive index). Исследование проводили на аппарате Esaote My Lab Alfa, использовали линейный датчик с частотой 3–12 МГц и конвексный датчик с частотой

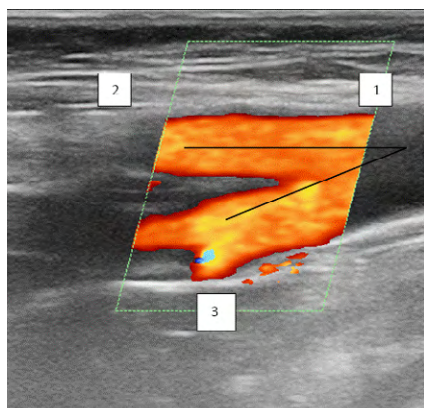


Рис. 1. Дуплексная сканограмма области бифуркации общей бедренной артерии у здорового добровольца: 1 — общая бедренная артерия; 2 — поверхностная бедренная артерия; 3 — глубокая бедренная артерия (угол её отхождения 20°)

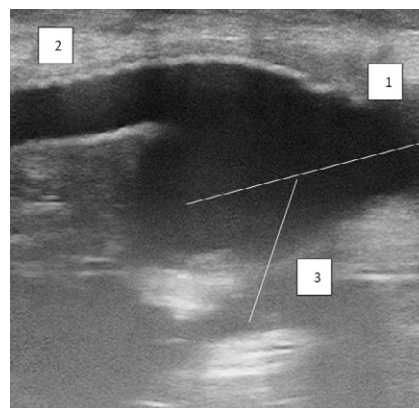


Рис. 2. Дуплексная сканограмма области бифуркации общей бедренной артерии у пациента из группы В через 1 мес: 1 — общая бедренная артерия; 2 — синтетический протез; 3 — глубокая артерия бедра (угол её отхождения 60°)

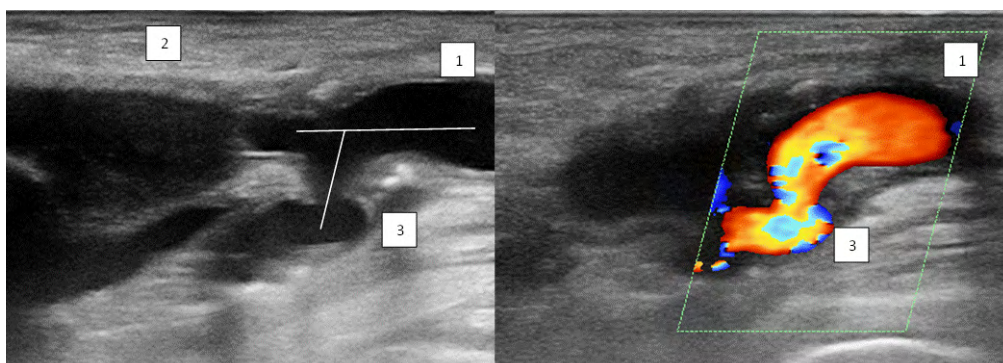


Рис. 3. Дуплексная сканограмма области бифуркации общей бедренной артерии у пациента из группы А через 1 мес: 1 — общая бедренная артерия; 2 — синтетический протез; 3 — глубокая артерия бедра (угол её отхождения 75°)

той 3–5 МГц. Использовали следующие режимы: цветового доплеровского картирования, спектральной доплерографии, X-flow, В-режим.

Статистический анализ данных проведён с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Нормальность распределения данных была проверена с помощью критерия Шапиро–Уилка ($p > 0,05$). Как следствие, для дальнейшей работы с гипотезами применяли параметрические статистические методы, для попарных сравнений средних величин использовали t-критерий Стьюдента для случая с несвязанными выборками. Для проверки наличия и тесноты связи между показателями применяли критерий корреляции Пирсона. Числовые данные представлены как среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Принятый уровень статистической значимости — $p < 0,05$.

Результаты. При дуплексном сканировании артерий нижних конечностей обращало на себя внимание изменение угла отхождения

ГАБ у пациентов после проведённого оперативного лечения по сравнению со здоровыми добровольцами. В норме угол отхождения ГАБ относительно общей бедренной артерии во всех случаях не превышал 30°: в 90% случаев (27 пациентов) он соответствовал 20°, в 10% (3 пациента) — 30°. RI составил $1,0 \pm 0,2$ (рис. 1).

У пациентов группы В угол отхождения ГАБ составил 40–60°: у 10 (58,8%) пациентов он соответствовал 40°, у 7 (41,2%) пациентов — 50°. На 7-е сутки RI составил $0,84 \pm 0,18$, к концу 1-го месяца — $1,04 \pm 0,11$ (рис. 2).

У пациентов группы А угол отхождения ГАБ составил 70–80°: у 13 (72,2%) пациентов он соответствовал 70°, у 3 (16,7%) пациентов — 75°, у 2 (11,1%) — 80°. RI составил $1,02 \pm 0,2$ ($p = 0,009$). К концу 1-го месяца значения RI достигли $1,24 \pm 0,1$ и были достоверно выше, чем у пациентов группы В ($p = 0,000003$) (рис. 3).

До оперативного вмешательства значения маркёров sFas ($0,89 \pm 2,4$ нг/мл; $p = 0,677$) и PDGF BB ($12,8 \pm 1,7$ нг/мл; $p = 0,46$) у паци-

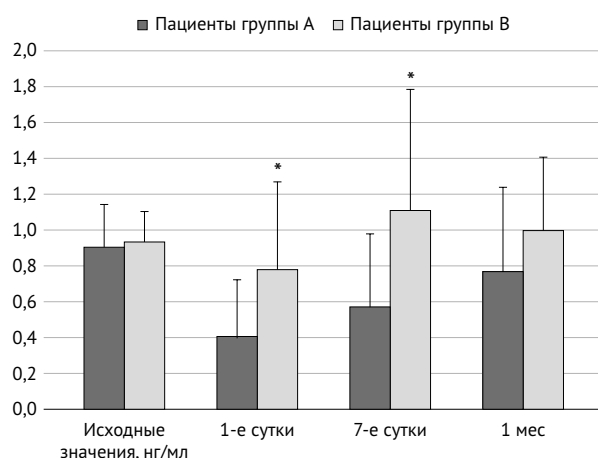


Рис. 4. Сравнение динамики изменения концентрации маркера sFas в послеоперационном периоде у пациентов исследуемых групп; *статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами А и В

ентов группы А были сопоставимы со значениями у пациентов группы В ($0,93 \pm 0,18$ и $13,3 \pm 2,3$ нг/мл соответственно).

На 1-е сутки у пациентов группы А показатель sFas ($0,41 \pm 0,33$ нг/мл; $p = 0,01$) был ниже по сравнению со значениями у пациентов группы В ($0,78 \pm 0,49$ нг/мл). Значение PDGF BB составили у пациентов группы А $19 \pm 1,5$ нг/мл, у пациентов группы В — $17,9 \pm 1,6$ нг/мл и статистически значимо не различались между группами ($p = 0,097$).

На 7-е сутки количество sFas у пациентов группы А ($0,57 \pm 0,41$ нг/мл) было снижено по сравнению с его количеством у пациентов группы В ($1,1 \pm 0,74$ нг/мл; $p = 0,007$). Значения PDGF BB были повышены у пациентов группы А ($35,2 \pm 5,1$ нг/мл) по сравнению с пациентами группы В ($23,2 \pm 5,8$ нг/мл; $p = 0,00001$).

Через 1 мес уровень PDGF BB у пациентов группы А ($22,8 \pm 5,3$ нг/мл) оставался повышенным в сравнении с его значением у пациентов группы В ($14,4 \pm 7,1$ нг/мл; $p = 0,0003$). Значения sFas у пациентов группы А ($0,77 \pm 0,48$ нг/мл) достоверно не отличались от значений пациентов группы В ($0,99 \pm 0,41$ нг/мл; $p = 0,133$) в указанный промежуток времени (рис. 4, 5).

При проведении корреляционного анализа у пациентов группы А была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь на 7-е сутки между значениями sFas и PDGF BB ($r = -0,867$, $p = 0,0001$), RI и sFas ($r = -0,726$, $p = 0,001$) и прямая между значениями PDGF BB и RI к концу 1-го месяца ($r = 0,676$, $p = 0,002$). У пациентов группы В выявлена прямая взаимосвязь между sFas и PDGF BB ($r = 0,69$, $p = 0,002$) на 7-е сутки.

У пациентов группы А через 18 мес по данным дуплексного сканирования был выяв-

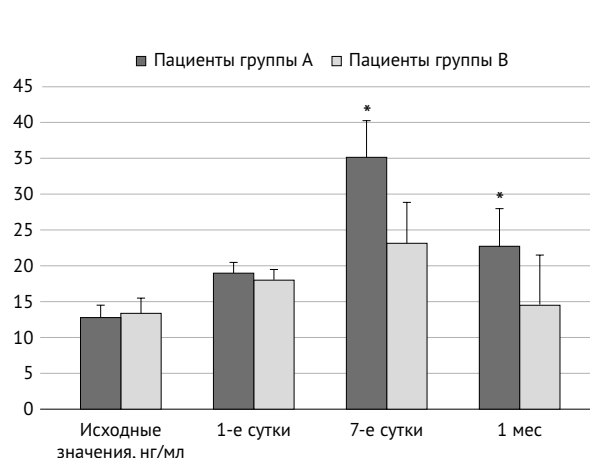


Рис. 5. Сравнение динамики изменения концентрации тромбоцитарного фактора роста BB в послеоперационном периоде у пациентов исследуемых групп; *статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами А и В

лен стеноз в устье ГАБ от 50 до 70%, который расценивался как прогрессирование атеросклероза. Также у них была обнаружена гиперплазия интимы в протезе, которая составила $2,3 \pm 0,51$ мм в указанный период времени.

У пациентов группы В через 18 мес стеноз в устье ГАБ не превышал 30–40%, толщина неоинтимы составила $0,97 \pm 0,3$ мм и была меньше на 46,7%, чем у пациентов группы А ($p = 0,000003$).

Обсуждение. Несмотря на значительные успехи современной сосудистой хирургии, проблема первичной проходимости после оперативных вмешательств остаётся до конца не решённой. Главными причинами неудовлетворительных результатов считают прогрессирование атеросклероза и гиперплазию неоинтимы. Гиперплазия представляет собой слабо организованную и структурированную пролиферативную реакцию интимы на операционную травму [3].

В экспериментальных моделях на животных было показано, что травма артериальной стенки во время операции вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток из меди и интимы, которая обычно самоограничивается и не ведёт к развитию гемодинамически значимых стенозов и окклюзий [13]. В то же время оперативные вмешательства у пациентов с атеросклерозом создают новые геометрические условия, которые могут способствовать значительным изменениям кровотока, касательного напряжения.

В нашем исследовании впервые удалось показать, что тип формирования проксимального анастомоза влияет на изменение геометрии угла отхождения ГАБ и, соответственно, на увеличение сопротивлению кровотока. Так,

угол отхождения ГАБ от общей бедренной артерии у всех здоровых добровольцев не превышал 30°. У пациентов с бедренно-подколенным шунтированием синтетическим протезом угол отхождения ГАБ увеличивался до 40–60°, а при протезировании изменения угла отхождения ГАБ оказались наиболее серьезными — от 70 до 80°. Мы предполагаем, что это обусловлено натяжением протеза при формировании дистального анастомоза, при котором происходит механическое смещение устья ГАБ.

Даже при физиологических параметрах угла отхождения ГАБ области бифуркации артерий приводят к формированию сложной системы потоков крови [14]. Разделение потока крови происходит вдоль передней или наружной стенки отходящей артерии. Это приводит к смещению скоростного профиля в сторону задней или внутренней стенки, способствуя формированию участков с низким касательным напряжением, и увеличивает время взаимодействия крови и эндотелия.

In vitro было показано, что клетки сосудистой стенки отвечают на уменьшение воздействия касательного напряжения изменением ориентации, морфологии и структуры цитоскелета, секрецией митогенов, тем самым стимулируя пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток из интимы в медию [3]. Однако клеточные механизмы, лежащие в основе этого, до конца не определены.

Наши результаты подтверждают гипотезу учёных о том, что передача сигналов посредством внешнего пути апоптоза играет важную роль в регуляции жизнедеятельности клеток сосудистой стенки [15]. Оперативное вмешательство приводит к активации маркёров апоптоза в 1-е сутки после вмешательства. Это может быть обусловлено как самой травмой артериальной стенки, так и развитием окислительного стресса в ответ на реперфузию, который является одним из основных индукторов апоптоза клеток.

Изменение угла отхождения ГАБ после операции приводит к появлению турбулентности кровотока (режимы цветового доплеровского картирования и X-flow) и повышению индекса периферического сопротивления, который более выражен у пациентов группы А. Мы предполагаем, что это в свою очередь ведёт к более сильной активации системы апоптоза после операции.

Увеличенное количество PDGF BB на 7-е сутки после операции может быть обусловлено следующим.

Во-первых, ответным пролиферативным ответом клеток на усиленный апоптоз в 1-е сутки

для преодоления клеточного дефицита, что подтверждено данными корреляционного анализа. Повреждение эндотелиального барьера во время операции делает гладкомышечные клетки доступными для действия митогенов, происходящих из крови или компонентов крови, таких как PDGF BB. Гибнущие клетки высвобождают цитокины, которые усиливают пролиферацию и миграцию соседних клеток при смене их фенотипа с сократительного на синтетический.

Во-вторых, отсутствием ингибирующего действия ламинарного кровотока на пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток из интимы в интиму сосудистой стенки. Ответная пролиферация становится усиленной, и неконтролируемое распространение клеток может привести к сужению диаметра сосуда и гиперплазии неоинтимы, что было выявлено у пациентов группы А.

Всё это привело к сохранению повышенных значений PDGF BB к концу 1-го месяца и выразилось в увеличении степени стенозирования атеросклеротической бляшкой устья ГАБ до 50–70% и толщины неоинтимы в протезе.

У пациентов группы В, хотя и произошла активация системы апоптоза в ответ на операционную травму, но она была скомпенсирована ответной пролиферативной реакцией и привела к восстановлению погибших клеток. Менее выраженные изменения угла отхождения ГАБ и турбулентности кровотока в области проксимального анастомоза позволили к концу 1-го месяца показателям апоптоза и пролиферации клеток вернуться к исходным значениям.

К ограничению нашей работы можно отнести малый размер выборки, относительно небольшое количество исследуемых показателей как системы апоптоза, так и пролиферации. На наш взгляд, необходимо расширить работу как за счёт увеличения количества изучаемых маркёров системы апоптоза и пролиферации клеток, так и за счёт их исследования у пациентов с аутовенозными шунтами, ксенопротезами и аллогraftами.

ВЫВОДЫ

1. Бедренно-подколенное протезирование приводит к изменению угла отхождения глубокой бедренной артерии до 70–80% и изменению динамики маркёров апоптоза и пролиферации клеток в послеоперационном периоде, что выражается в гиперплазии неоинтимы и прогрессировании атеросклероза.

2. Выполнение реконструктивной операции на артериях бедренно-подколенного сегмента

по методике шунтирования ведёт к сохранению более физиологического угла отхождения глубокой артерии бедра и снижению риска гиперплазии интимы в зоне анастомоза.

Участие авторов. Р.Е.К. — дизайн исследования, редактирование текста, окончательное утверждение статьи; И.А.С. — редактирование текста, окончательное утверждение статьи; Э.А.К. — дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, статистический анализ; И.Н.Ш. — анализ и интерпретация данных, написание статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена за счёт внебюджетных средств Рязанского медицинского университета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Shabani Varaki E., Gargiulo G.D., Penkala S., Breen P.P. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. *Biomed. Eng. Online*. 2018; 17 (1): 61. DOI: 10.1186/s12938-018-0494-4.
- Yudin V.A., Vinogradov S.A., Krylov A.A., Gerasimov A.A. Autovenous revascularization of the lower extremity arteries in patients with variant anatomy of the peripheral blood flow and the progressive atherosclerotic process. *Probl. Sotsialnoi Gig. Zdravookhraneniia i Istor. Med.* 2019; 27 (6): 1093–1097. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-1093-1097.
- Ашер Э. *Сосудистая хирургия по Хаймовичу*. Т. 2. М.: Бином. Лаборатория знаний. 2010; 536 с. [Ascher E. Haimovici's vascular surgery. Blackwell, Massachusetts, USA. 2004; 1221 p. Russ ed.: Ascher E. *Sosudistaya hirurgiia po Hajmovichu*. Vol. 2. M.: Binom. Laboratoriya znanij. 2010; 536 p. (In Russ.)]
- Сапелкин С.В., Кузнецов М.Р., Калашников В.Ю., Остроумова О.Д., Галстян Г.Р., Чупин А.В., Чернявский М.А. *Проект национальных рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей*. М.: Российский согласительный документ. 2018; 111 с. [Sapelkin S.V., Kuznetsov M.R., Kalashnikov V.Yu., Ostroumova O.D., Galstyan G.R., Chupin A.V., Chernyavskiy M.A. *Proekt natsional'nykh rekomendatsiy po diagnostike i lecheniyu zabolevaniyu arteriy nizhnikh konechnostey*. (National guidelines for the diagnosis and treatment of lower limb artery disease.) M.: Rossijskij soglasitel'nyj dokument. 2018; 111 p. (In Russ.)]
- Cronenwett J.L., Johnston K.W. *Rutherford's vascular surgery*. 8th ed. Elsevier. 2014; 2784 p.
- Amiri M.H., Keshavarzi A., Karimipour A., Bahiraei M., Goodarzi M., Esfahani J.A. A 3-D numerical simulation of non-Newtonian blood flow through femoral artery bifurcation with a moderate arteriosclerosis: investigating Newtonian/non-Newtonian flow and its effects on elastic vessel walls. *Heat Mass. Transf.* 2019; 55 (7): 2037–2047. DOI: 10.1007/s00231-019-02583-4.
- Fitzgerald T.N., Shepherd B.R., Asada H. Laminar shear stress stimulates vascular smooth muscle cell apoptosis via the Akt pathway. *J. Cell. Physiol.* 2008; 216 (2): 389–395. DOI: 10.1002/jcp.21404.
- Gosgnach W., Messika-Zeitoun D., Gonzalez W., Philipe M., Michel J.B. Shear stress induces iNOS expression in cultured smooth muscle cells: Role of oxidative stress. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2000; 279 (6): 1880–1888.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Егоров А.А., Поваров В.О. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2020; 28 (1): 79–87. [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., Egorov A.A., Povarov V.O. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020; 28 (1): 79–87. (In Russ.)] DOI: 10.23888/PAVLOV J202028179-87.
- Климентова Э.А., Сучков И.А., Егоров А.А., Калинин Р.Е. Маркёры апоптоза и пролиферации клеток при воспалительно-фибропролиферативных заболеваниях сосудистой стенки (обзор). *Соврем. технол. в мед.* 2020; 12 (4): 119–128. [Klimentova E.A., Suchkov I.A., Egorov A.A., Kalinin R.E. Apoptosis and cell proliferation markers in inflammatory-fibroproliferative diseases of the vessel wall (review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2020; 12 (4): 119–128. (In Russ.)] DOI: 10.17691/stm2020.12.4.13.
- Haga M., Yamashita A., Paszkowiak J., Sumpio B.E., Dardik A. Oscillatory shear stress increases smooth muscle cell proliferation and Akt phosphorylation. *J. Vasc. Surg.* 2003; 37 (6): 1277–1284. DOI: 10.1016/s0741-5214(03)00329-x.
- Papadopoulos N., Lennartsson J. The PDGF/PDGFR pathway as a drug target. *Mol. Aspects Med.* 2018; 62: 75–88. DOI: 10.1016/j.mam.2017.11.007.
- Калинин Р.Е., Абаленихина Ю.В., Пшенников А.С., Сучков И.А., Исаков С.А. Взаимосвязь окислительного карбонилирования белков и лизосомального протеолиза плазмы в условиях экспериментального моделирования ишемии и ишемии-реперфузии. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2017; (3): 338–351. [Kalinin R.E., Abalenikhina Yu.V., Pshennikov A.S., Suchkov I.A., Isakov S.A. Interrelation between oxidative carbonylation of proteins and lysosomal proteolysis of plasma in experimentally modelled ischemia and ischemia-reperfusion. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2017; (3): 338–351. (In Russ.)] DOI: 10.23888/HMJ20173338-351.
- Spanos K., Petrocheilou G., Karathanos C., Labropoulos N., Mikhailidis D., Giannoukas A. Carotid bifurcation geometry and atherosclerosis. *Angiology*. 2017; 68 (9): 757–764. DOI: 10.1177/0003319716678741.
- Apenberg S., Freyberg M.A., Friedl P. Shear stress induces apoptosis in vascular smooth muscle cells via an autocrine Fas/FasL pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 310 (2): 355–359. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.09.025.

Риски здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами

Лилия Минвагизовна Фатхутдинова^{1*}, Елена Анатольевна Тафеева¹,
Гюзель Абдулхалимовна Тимербулатова^{1,2}, Рамиль Равилевич Залялов^{1,3}

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан
(Татарстан), г. Казань, Россия;

³Республиканский медицинский информационно-аналитический
центр, г. Казань, Россия

Реферат

В обзоре представлены результаты исследований о влиянии загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами на здоровье населения, полученные в ходе крупных когортных эпидемиологических исследований, а также при проведении метаанализов объединённых выборок. Кроме того, обобщены современные сведения о предполагаемых механизмах патологического действия взвешенных частиц и данные о существующих системах мониторинга. При подготовке обзора был использован метод поиска литературы по базам данных Scopus, PubMed, Российского индекса научного цитирования за период 1990–2021 гг. Результаты эпидемиологических исследований, проведённых в разных странах мира, свидетельствуют о том, что взвешенные частицы в атмосферном воздухе представляют серьёзную угрозу здоровью. В научных публикациях по оценке воздействия взвешенных частиц на здоровье показан широкий спектр неблагоприятных эффектов — от увеличения частоты заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, включая обострения бронхиальной астмы, пневмонии, хроническую обструктивную болезнь лёгких, до высокой частоты коронарных нарушений, инсультов, сахарного диабета 2-го типа и увеличения общей смертности от естественных причин, в первую очередь смертности от болезней органов дыхания, сердечно-сосудистых и cerebrovasкулярных заболеваний, рака лёгких. Эффекты кратковременного воздействия описаны подробнее, тогда как последствия длительного воздействия взвешенных частиц остаются недостаточно изученными. К потенциальным патогенетическим механизмам воздействия взвешенных частиц относят окислительный стресс, воспалительные реакции, нарушения вегетативной регуляции и сердечного ритма, прохождение частиц через альвеолярный барьер в сосудистое русло с повреждением эндотелия и тромбообразованием, генотоксичность. Содержание взвешенных частиц в атмосферном воздухе — управляемый фактор риска, и снижение уровней загрязнения будет иметь существенное воздействие на показатели общественного здоровья.

Ключевые слова: атмосферный воздух, общественное здоровье, взвешенные частицы, PM_{2,5}, PM₁₀, заболеваемость, смертность, риски для здоровья.

Для цитирования: Фатхутдинова Л.М., Тафеева Е.А., Тимербулатова Г.А., Залялов Р.Р. Риски здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 862–876. DOI: 10.17816/KMJ2021-862.

Health risks of air pollution with fine particulate matter

L.M. Fatkhutdinova¹, E.A. Tafeeva¹, G.A. Timerbulatova^{1,2}, R.R. Zalyalov^{1,3}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan (Tatarstan), Kazan, Russia;

³Republican Medical Center for Information and Analysis, Kazan, Russia

Abstract

The review presents up-to-date information on the health effects of ambient fine particulate matter, obtained in large cohort epidemiological studies, as well as in meta-analysis of pooled data. In addition, it summarizes the current data on the potential pathological mechanisms and existing monitoring systems. The literature search used the Scopus, PubMed, Russian Science Citation Index databases for 1990–2020. The results of epidemiological studies carried out in different countries indicate that fine particles in ambient air pose a serious threat to health. Scientific publications assessing the health impact of particulate matter show a wide range of adverse effects — from the increasing incidence of upper and lower respiratory tract diseases, including exacerbations of bronchial asthma, pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, to a high incidence of myocardial infarction, strokes, diabetes mellitus type 2, as well as an increase in overall mortality from natural causes, mainly mortality from respiratory diseases, cardiovascular and cerebrovascular diseases, lung cancer. The effects of short-term exposures are described in more detail, while the effects of long-term exposure to fine particles are not well understood. Potential mechanisms of the harmful effects of fine particulate matter include oxidative stress, inflammatory reactions, disorders of autonomic regulation and heart rhythm, fine particles translocation through the alveolar barrier into the vascular bed with endothelial damage and thrombus formation, and genotoxicity. Ambient fine particulate matter is a manageable risk factor, and reductions in air pollution will have a significant impact on public health outcomes.

Keywords: ambient air, public health, particulate matter, PM_{2.5}, PM₁₀, morbidity, mortality, health risks.

For citation: Fatkhutdinova L.M., Tafееva E.A., Timerbulatova G.A., Zalyalov R.R. Health risks of air pollution with fine particulate matter. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 862–876. DOI: 10.17816/KMJ2021-862.

Введение. Загрязнение атмосферного воздуха взвешенными частицами представляет собой серьёзную мировую проблему. Взвешенные частицы (PM — от англ. particulate matter) определяются как «широко распространённый загрязнитель атмосферного воздуха, включающий смесь твёрдых и жидких частиц, находящихся в воздухе во взвешенном состоянии» [1], «сложная смесь чрезвычайно мелких частиц и капель жидкости, состоящая из кислот, органических химикатов, металлов и частиц почвы или пыли» [2]. Частицы могут либо непосредственно выбрасываться в атмосферный воздух (первичные частицы), либо образовываться в атмосфере из газообразных прекурсоров (вторичные частицы).

Наиболее распространёнными химическими компонентами PM бывают сульфаты, нитраты, ионы аммония, другие неорганические ионы, такие как ионы натрия, калия, кальция, магния и хлорид-ионы, органический и элементный углерод, минеральные частицы, в том числе содержащие соединения кремния, связанная частицами вода, металлы (в том числе железо, медь, цинк, марганец, кадмий, никель, титан, ванадий) и полициклические ароматические углеводороды [1]. В составе PM также встречаются биологические компоненты, такие как аллергены и микроорганизмы [1].

К показателям, которые обычно используются для характеристики содержания PM в воздухе и имеют значение для здоровья, относятся массовые концентрации всех витающих в воздухе частиц, а также массовые концентрации

частиц диаметром менее 10 мкм (PM₁₀) и частиц диаметром менее 2,5 мкм (PM_{2,5}). Соотношение количества или массы частиц различных размеров в воздухе определяется сложным комплексом факторов и может варьировать в очень широких пределах; единого коэффициента пересчёта между содержанием PM_{2,5} и PM₁₀ (как и других размерных фракций аэрозоля) не существует. По данным Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения, в отдельных европейских городских поселениях масса PM_{2,5} составляет 50–70% массы PM₁₀, витающих в воздухе [1]. В составе фракции PM_{2,5} выделяют также ультрамелкодисперсные частицы диаметром менее 0,1 мкм [3].

PM — это смесь, физические и химические характеристики которой зависят от местонахождения, метеорологических параметров и многих других факторов. В состав этой смеси входят компоненты, существенно отличающиеся друг от друга по механизмам действия. По данным отдельных авторов, на примере некоторых европейских стран, в общей фракции PM преобладает вторичный неорганический аэрозоль (ионы аммония, нитраты и сульфаты) [4], составляющий 46±13% для PM₁₀ и 56±6% для PM_{2,5}. В органической фракции аэрозоля взвешенных веществ в летний период преобладает мелкодисперсный вторичный органический аэрозоль из биогенных предшественников (например, биогенных терпенов), большой вклад вносит также органический углерод [4]. Зимой вторичный органический аэрозоль образуется

в результате окисления газообразных предшественников антропогенного происхождения, главным образом продуктов сжигания органического топлива [4].

По данным другого исследования, к наиболее распространённым химическим компонентам PM_{2,5} относятся семь компонентов, в целом составляющих не менее 79–85% массы PM_{2,5}: ионы аммония, элементный и органический углерод, нитраты, кремний, натрий и сульфаты [5]. Выявлены сильные сезонные и географические колебания химического состава PM_{2,5}.

Основные источники РМ [1] — двигатели внутреннего сгорания (как дизельные, так и бензиновые), сжигаемые твёрдые виды топлива (уголь, бурый уголь, тяжёлая нефть и биомасса), деятельность промышленных предприятий (строительство, добыча полезных ископаемых, производство цемента, керамики и кирпича, плавильное производство и др.), а также эрозия дорожного покрытия вследствие движения автотранспорта и истирание тормозных колодок и шин. Основным источником ионов аммония — сельское хозяйство.

Изучение источников PM_{2,5} в городских и сельских районах Среднего Запада (США) показало, что для каждого отдельного участка было выявлено от семи до девяти возможных факторов загрязнения: вторичные сульфаты (на долю которых приходилось 29–30% PM_{2,5}), вторичные нитраты (17–24%), продукты сжигания биомассы (9–21%), бензина (6–16%) и дизельного топлива (3–9%), пыль (6–11%), промышленные выбросы (0,4–5%), реагенты для противогололёдной обработки дорожных покрытий (2–6%). В городских условиях вклад бензиновых двигателей в загрязнение воздуха PM_{2,5} был в 1,14 раза, а дизельных двигателей — в 2,3 раза больше, чем в сельской местности [6].

Важную роль антропогенных источников взвешенных веществ в атмосферном воздухе подтвердили данные по определению загрязнения воздуха в 50 крупных городах мира во время карантинных мер, введённых в 2020 г. в связи с новой коронавирусной инфекцией: в частности, в трёх наиболее загрязнённых столицах — Дакка, Кампала и Дели — в период локдауна концентрации PM_{2,5} снизились на 14, 35 и 40% соответственно [7].

Результаты эпидемиологических исследований, проведённых в разных странах мира, свидетельствуют о том, что взвешенные вещества представляют собой серьёзную угрозу здоровью. В научных публикациях по оценке воздействия взвешенных веществ на здоровье

показан широкий спектр неблагоприятных эффектов — от увеличения частоты заболеваний верхних и нижних дыхательных путей [8], включая обострения бронхиальной астмы [9], пневмонии [8], хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ) [10], до высокой частоты коронарных нарушений (инфарктов миокарда, острых и подострых форм ишемической болезни сердца) [11], инсультов [12] и увеличения смертности от болезней органов дыхания, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [13–17], рака лёгких [18]. Эффекты кратковременного воздействия описаны подробнее, тогда как последствия длительного воздействия взвешенных веществ остаются недостаточно изученными.

Важным обстоятельством, которое обуславливает особую актуальность проблемы, является то, что содержание взвешенных веществ в воздухе — управляемый фактор риска, и снижение уровней загрязнения будет иметь существенное воздействие на показатели общественного здоровья.

Цель данной работы — анализ и обобщение сведений о влиянии загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными РМ на здоровье населения, полученных в ходе крупных когортных эпидемиологических исследований, а также при проведении метаанализов объединённых выборок. Кроме того, представлены современные сведения о предполагаемых механизмах патологического действия взвешенных веществ и данные о существующих системах мониторинга. При подготовке обзора был использован метод поиска литературы по базам данных Scopus, PubMed, Российского индекса научного цитирования за период 1990–2021 гг.

Взвешенные вещества и смертность населения. Ещё в начале 90-х годов прошлого столетия D.W. Dockery и соавт. [13, 19] в пионерском «Гарвардском исследовании шести городов» показали, что длительное воздействие взвешенных веществ увеличивает общую смертность от естественных причин, а также сердечно-сосудистую смертность и смертность от рака лёгкого. Проспективное наблюдение с участием 8111 человек в возрасте 25–74 лет началось в 1975–1977 гг., включило три контрольные точки (1989–1991 гг. [13], 1998 г. [20], 2009 г. [21]) и стало важнейшей вехой в исследовании проблемы влияния РМ на здоровье населения. В том числе было показано, что загрязнение атмосферного воздуха РМ — управляемый фактор риска, так как снижение среднегодовых концентраций PM_{2,5} между периодами 1979–1989 и 1990–1998 гг. привело к статистически значи-

мому снижению смертности от всех естественных причин: относительный риск 0,73 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,95] [20].

Исследование глобального бремени болезней, опубликованное в 2015 г., показало, что воздействие PM_{2,5} привело к 4,2 млн смертей и 103,1 млн потерянных лет здоровой жизни (DALY — от англ. Disability Adjusted Life Years) за год во всём мире, что составило 7,6% общего числа смертей и 4,2% DALY [22].

Проблема загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами особенно актуальна для развивающихся азиатских стран. Две самые большие азиатские страны — Индия и Китай — имеют наихудшее качество воздуха в мире [23].

Систематический обзор и метаанализ 59 исследований, посвящённых загрязнению взвешенными веществами 127 крупных городов материкового Китая [24], показал, что при кратковременном увеличении концентрации PM₁₀ на 10 мкг/м³ суточная смертность от всех естественных причин возрастала на 0,36% (95% ДИ 0,26–0,46%), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — на 0,36% (95% ДИ 0,24–0,49%), смертность от респираторных заболеваний — на 0,42% (95% ДИ 0,28–0,55%). С увеличением концентрации PM_{2,5} на 10 мкг/м³ суточная смертность от всех естественных причин возрастала на 0,4% (95% ДИ 0,35–0,91%), от сердечно-сосудистых заболеваний — на 0,63% (95% ДИ 0,35–0,91%), от респираторных заболеваний — на 0,75% (95% ДИ 0,39–1,11%). При оценке хронического воздействия PM₁₀ было показано, что каждое повышение концентрации PM₁₀ на 10 мкг/м³ приводило к повышению риска смерти на 23–67%.

В масштабном проспективном исследовании ESCAPE (Европейское когортное исследование эффектов, связанных с загрязнением атмосферного воздуха) на основе данных 22 европейских когорт (общая популяция исследования 367 251 участник, средний период наблюдения 13,9 года) [16] для PM_{2,5} был зарегистрирован значительно повышенный коэффициент риска — 1,07 (95% ДИ 1,02–1,13), что означало повышение общей смертности на 7% при повышении среднегодовой концентрации PM_{2,5} на 5 мкг/м³. Коэффициент риска для PM_{2,5} оставался значительно повышенным даже при ограничении анализа только участниками, подвергшимися воздействию взвешенных веществ в концентрациях ниже среднегодовых предельных значений, принятых в Евросоюзе: коэффициент риска 1,06 (95% ДИ 1,00–1,12) при концентрациях PM_{2,5} ниже 25 мкг/м³ и 1,07

(95% ДИ 1,01–1,13) при концентрациях PM_{2,5} ниже 20 мкг/м³.

Эпидемиологические исследования предполагают также связь между смертностью от инсульта и долгосрочным воздействием загрязнения воздуха взвешенными веществами. Метаанализ 20 исследований, из которых 14 были представлены когортными исследованиями, а остальные 6 использовали данные медицинских регистров, с участием более 10 млн человек, показал, что обобщённый коэффициент риска наступления смерти от инсульта составил 1,080 (95% ДИ 0,992–1,177) при увеличении среднегодовой концентрации PM₁₀ на каждые 10 мкг/м³ [12]. В подвыборке, включавшей только Европу и Северную Америку, была показана роль PM_{2,5}: коэффициент риска наступления смерти от инсульта составил 1,125 (95% ДИ 1,007–1,256) при увеличении среднегодовой концентрации PM_{2,5} на каждые 5 мкг/м³ [12].

Сочетанное воздействие высоких температур и загрязнения атмосферного воздуха с учётом последствий аномально жаркой погоды, наблюдавшееся летом 2010 г. в Москве и не имевшее аналогов за всю предыдущую историю метеорологических измерений в городе, стало причиной значительного роста случаев смерти жителей Москвы: относительный прирост смертности от всех естественных причин на каждые 10 мкг/м³ возрастания среднесуточных концентраций общих взвешенных веществ составил 0,47% (95% ДИ 0,31–0,63) [25].

На основании данных Росгидромета о содержании общих РМ в атмосферном воздухе городов России с использованием расчётных коэффициентов для PM₁₀ и PM_{2,5} (на основании принятых авторами исследования допущений о том, что доля фракции PM₁₀ в суммарных РМ составляет приблизительно 55%, а во фракции PM₁₀ около 65% составляют частицы PM_{2,5}) были определены показатели дополнительной смертности населения в 219 российских городах, составившие 67,9 тыс. случаев в год при воздействии PM₁₀ и 88,2 тыс. случаев в год с учётом воздействия PM_{2,5} [26].

Взвешенные вещества и заболевания сердечно-сосудистой системы. За последнее время возросло количество работ по изучению влияния взвешенных веществ на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости. Ещё в 2007 г. в одном из первых проспективных исследований, посвящённых этой проблеме (исследование Инициатива женского здоровья — WHI, от англ. Women's Health Initiative), было показано, что длительное воздействие взвешенных веществ не только увеличивает общую

и сердечно-сосудистую смертность, что уже было продемонстрировано на тот момент «Гарвардским исследованием шести городов» [13, 20], но и повышает риск нефатальных сердечных заболеваний. Увеличение среднегодовой концентрации PM_{2,5} на 10 мкг/м³ было связано с возрастанием риска таких сердечно-сосудистых событий, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и другие цереброваскулярные заболевания, на 24%: отношение рисков 1,24 (95% ДИ 1,09–1,41) [27, 28].

В более позднем проспективном наблюдении 11 европейских когорт из исследования ESCAPE было показано, что при возрастании среднегодовой концентрации PM_{2,5} на 5 мкг/м³ риск возникновения инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии увеличивался на 13% (скорректированный с учётом социально-демографических и поведенческих кофакторов коэффициент риска 1,13; ДИ 95% 0,98–1,3) и на 12% при увеличении среднегодовой концентрации PM₁₀ на 10 мкг/м³ (коэффициент риска 1,12; ДИ 95% 1,01–1,25) [11]. При этом концентрации мелкодисперсных РМ были ниже установленных в Европе нормативов.

Доказано воздействие загрязнённого воздуха на частоту сердечной недостаточности: коэффициент риска, скорректированный с учётом пола, возраста, индекса массы тела и концентрации второго загрязнителя (оксидов азота), был равен 1,15 (95% ДИ 1,02–1,30) [29].

В упомянутом выше метаанализе [12] обобщённый коэффициент риска для новых случаев инсульта составил 1,064 (95% ДИ 1,021–1,109) для увеличения PM_{2,5} на 5 мкг/м³ в подвыборке, включавшей только Европу и Северную Америку. Метаанализ не показал статистически значимую связь длительной экспозиции к PM_{2,5} или PM₁₀ с артериальной гипертензией, однако для кратковременных воздействий обобщённые относительные риски были существенно повышены: для PM_{2,5} относительный риск 1,10 (95% ДИ 1,06–1,13) и для PM₁₀ относительный риск 1,06 (95% ДИ 1,02–1,10) [30]. Стратифицированный анализ показал более сильную взаимосвязь для мужчин, азиатов, североамериканцев и регионов с более высокими уровнями загрязнения воздуха.

Механизмы, посредством которых взвешенные вещества повреждают сердечно-сосудистую систему, до конца не известны. На сегодняшний день предполагают несколько патогенетических процессов, которые могут быть ответственны за связанные с воздействием РМ неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы: окислительный стресс и высвобождение медиа-

торов в лёгочной ткани с последующим системным воспалением, нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма, прохождение частиц через альвеолярный барьер в сосудистое русло с повреждением эндотелия, появлением атеросклеротических бляшек и тромбообразованием [31, 32].

В двойных слепых рандомизированных перекрёстных исследованиях, где испытуемые поочерёдно вдыхали фильтрованный воздух, воздух с содержанием PM_{2,5} в высокой концентрации (150 мкг/м³), воздух, обогащённый озоном, и воздух с содержанием как PM_{2,5}, так и озона, были выявлены подъём диастолического артериального давления и снижение вариабельности сердечного ритма, зависимые от присутствия только PM_{2,5}. Авторы предположили роль такого патогенетического механизма, как рефлекторные (в ответ на раздражение нервных окончаний в эпителии дыхательных путей) изменения вегетативной регуляции [33].

Результаты большого проспективного исследования MESA Air (Мультиэтническое исследование атеросклероза и загрязнения воздуха), проведённого в США, показали, что длительное воздействие даже низких концентраций PM_{2,5} (среднегодовые концентрации ниже 25 мкг/м³) приводило к развитию стойкой эндотелиальной дисфункции: поток-опосредованная дилатация (стресс-тест сосудов) при ультразвуковом исследовании сонных артерий уменьшалась с увеличением среднегодовых концентраций PM_{2,5} [34].

В токсикологических исследованиях с моделированием атеросклероза на ApoE (аполипопротеин E) нокаутных мышах было показано, что 6-месячное воздействие PM_{2,5} в концентрации, соответствовавшей уровню загрязнения 15,2 мкг/м³, усиливало образование атеросклеротических бляшек, изменяло вазомоторный тонус и индуцировало воспаление сосудов [35].

Люди, страдающие ожирением и сахарным диабетом, имели более высокий риск развития неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с воздействием PM_{2,5} [36].

Взвешенные вещества и ХОБЛ, бронхиты, пневмонии, COVID-19. Дыхательные пути подвергаются прямому воздействию внешней среды и более уязвимы для загрязняющих веществ, чем другие системы организма. Эпидемиологические и экспериментальные исследования показывают тесную связь между загрязнением воздуха и респираторными заболеваниями, в том числе ХОБЛ [10, 37].

ХОБЛ — гетерогенное заболевание, характеризующееся стойкими респираторными симптомами и нарушениями функции дыхания. Заболеваемость и смертность от ХОБЛ ежегодно увеличиваются, что приводит к серьёзным экономическим и социальным последствиям. По оценкам исследования глобального бремени болезней, глобальная распространённость ХОБЛ составляет около 174 млн человек [38]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ должна была стать третьей ведущей причиной смерти и пятой ведущей причиной бремени по причине болезни во всём мире в 2020 г. [39].

Метаанализ литературных источников показал, что обобщённые оценки относительных рисков ХОБЛ составили 1,006 (95% ДИ 1,004–1,008) и 1,008 (95% ДИ 1,004–1,011) на каждые 10 мкг/м^3 $\text{PM}_{2,5}$ и PM_{10} соответственно [10]. Роль взвешенных веществ в развитии ХОБЛ была несколько ниже по сравнению с таким загрязнителем, как оксид азота.

Предположительным патогенетическим механизмом развития ХОБЛ при воздействии взвешенных веществ считают развитие оксидативного стресса [40]. Увеличение производства активных форм кислорода напрямую связано с окислением белков, дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) и липидов, что может вызвать прямое повреждение лёгких или различные клеточные реакции за счёт генерации высокореактивных вторичных метаболитических образований [41]. Активные формы кислорода могут изменить ремоделирование внеклеточного матрикса, вызвать апоптоз, нарушить пролиферацию клеток, состояние сурфактанта и антипротеиназной защиты, препятствовать восстановлению альвеол и механизмам иммунной защиты в лёгких. Активные формы кислорода также усиливают воспаление, способны привести к повреждению ДНК [42–44].

Для обеих фракций взвешенных веществ — $\text{PM}_{2,5}$ и PM_{10} — в когортном исследовании (47 357 участников, средний период наблюдения 5,7 года) не была доказана связь длительных экспозиций с возникновением новых случаев хронических бронхитов [45]. Распространённость хронических бронхитов была выше в присутствии PM_{10} , а для некурящих — в присутствии $\text{PM}_{2,5}$. Кратковременные экспозиции взвешенных веществ (PM_{10} и $\text{PM}_{2,5}$) могут повышать частоту госпитализаций по поводу пневмоний, в первую очередь среди детей: обобщённые мета-относительные риски 1,02 (95% ДИ 1,01–1,02) и 1,02 (95% ДИ 1,01–1,03) соответственно [46].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции была выдвинута гипотеза о том, что загрязнение воздуха в результате сочетания таких факторов, как местный климат, уровень индустриализации, а также региональная топография, может способствовать переносу вируса SARS-CoV-2 и ухудшать течение новой коронавирусной инфекции. В частности, исследование, проведённое в Милане в начальный период пандемии, выявило корреляционную зависимость между среднесуточными приземными концентрациями взвешенных веществ и количеством новых случаев COVID-19 [47]. В течение исследуемого периода с 1 января по 30 апреля 2020 г. для столичного региона Милана регистрировались очень высокие значения среднесуточных концентраций $\text{PM}_{2,5}$ ($87,1 \pm 39,6 \text{ мкг/м}^3$) и PM_{10} ($35,9 \pm 18,5 \text{ мкг/м}^3$), превышающие нормативные уровни в 25 и 40 мкг/м^3 соответственно. Временная динамика среднесуточных концентраций $\text{PM}_{2,5}$ и PM_{10} , а также максимальных суточных концентраций PM_{10} коррелировала с ежедневным числом новых подтверждённых случаев COVID-19.

По данным других исследователей, связь между длительным воздействием $\text{PM}_{2,5}$ по месту проживания и госпитализацией по поводу COVID-19 зависела от наличия ранее существовавшей астмы или ХОБЛ [48]. У пациентов с COVID-19, страдающих астмой или ХОБЛ, шансы госпитализации увеличивались на 62% и выше с увеличением 10-летнего среднего $\text{PM}_{2,5}$ на 1 мкг/м^3 (отношение шансов 1,62; 95% ДИ 1,00–2,64) и на 65% при увеличении максимальных уровней $\text{PM}_{2,5}$ за 10 лет на 1 мкг/м^3 (отношение шансов 1,65; 95% ДИ 1,16–2,35). Среди пациентов с COVID-19, но без астмы или ХОБЛ, воздействие $\text{PM}_{2,5}$ не было связано с более частыми госпитализациями.

В китайском исследовании после поправки на мобильность людей и социально-экономические факторы количество случаев COVID-19 увеличивалось на 32,3% (95% ДИ 22,5–42,4%) и 14,2% (95% ДИ 7,9–20,5%) при увеличении среднегодовых концентраций $\text{PM}_{2,5}$ и PM_{10} на каждые 10 мкг/м^3 соответственно; однако при стратификации данных по размеру популяции ассоциация стала статистически незначимой [49]. Высказано предположение, что $\text{PM}_{2,5}$ могут переносить на своей поверхности вирус SARS-CoV-2 [50].

Авторы обзора, посвящённого проблеме загрязнения атмосферного воздуха и COVID-19 [51], отмечают такие проблемы опубликованных по этой теме исследований, как применение разных методов исследования, неполный учёт

потенциальных кофаундеров, заниженные официальные данные по заболеваемости и, в меньшей степени, смертности, не отражающие в полной мере реальную ситуацию. Отмечено, что необходимы дополнительные исследования для усиления научных доказательств роли PM_{2,5} и PM₁₀ (а также NO₂) в распространении COVID-19 и обусловленной им летальности.

Взвешенные вещества и бронхиальная астма и аллергии. Бронхиальная астма — серьёзное хроническое заболевание детей и взрослых во всём мире, и его распространённость за последние несколько десятилетий растёт [52]. Это заболевание — одна из важных причин временной нетрудоспособности, госпитализации и посещения отделений неотложной помощи.

В настоящее время бронхиальную астму рассматривают как «гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Она определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также вариабельного ограничения скорости воздушного потока на выдохе» [53, с. 20]. Бронхиальная астма представляет собой заболевание, в основе развития которого лежат различные процессы. Известные варианты сочетания демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик часто называют «фенотипами бронхиальной астмы» [53, с. 20].

В ряде работ было показано, что загрязнение атмосферного воздуха взвешенными веществами повышает риск обострений бронхиальной астмы и частоту госпитализаций [54–56], ухудшает качество жизни больных астмой [57].

Метаанализ 41 исследования показал, что загрязнение воздуха за счёт транспорта увеличивает риск астмы у детей 0–18 лет на 3% при увеличении концентраций PM_{2,5} на каждые 1 мкг/м³ (обобщённое отношение шансов 1,03; 95% ДИ 1,01–1,05) и на 5% на каждые 2 мкг/м³ PM₁₀ (обобщённое отношение шансов 1,05; 95% ДИ 1,02–1,08) [58]. Более поздний метаанализ 13 исследований показал, что загрязнение воздуха PM_{2,5} за счёт транспорта увеличивает риск астмы у детей 0–18 лет (обобщённое отношение шансов 1,07; 95% ДИ 1,00–1,13) [59]. В метаанализе 4 когортных исследований повышение концентрации PM_{2,5} на 10 мкг/м³ повышало риск бронхиальной астмы у детей на 34% (отношение шансов 1,34; 95% ДИ 0,96–1,86) [60]. Есть эпидемиологические под-

тверждения снижения частоты новых случаев бронхиальной астмы среди детей при уменьшении загрязнения окружающей среды взвешенными веществами [61].

Однако вопрос об этиологической роли взвешенных веществ в атмосферном воздухе при возникновении новых случаев бронхиальной астмы взрослых до сих пор остаётся открытым; исследований пока недостаточно, а существующие данные противоречивы.

Самое раннее выявленное исследование, сообщающее о связи между длительным воздействием загрязнения воздуха и заболеваемостью бронхиальной астмой, изучало когорту некурящих адвентистов седьмого дня в Калифорнии (США) — исследование ANSMOG (Здоровье адвентистов и смог) [62]. Испытуемые были набраны в 1977 г., в возрасте 25–87 лет, с повторными исследованиями в 1987 и 1992 г. В моделях учитывали такие кофаундеры, как пол, возраст, образование, курение, газообразные поллютанты (озон, сернистый газ). Не было обнаружено связи между новыми случаями бронхиальной астмы и присутствием в атмосферном воздухе PM₁₀.

Швейцарское когортное исследование SAPALDIA (Исследование загрязнения воздуха и болезней лёгких у взрослых) с 11-летним периодом наблюдения установило, что среди некурящих людей заболеваемость бронхиальной астмой была связана с увеличением концентраций PM₁₀ (отношение рисков 1,30; 95% ДИ 1,05–1,61) на 1 мкг/м³ PM₁₀, причём эта зависимость не менялась при учёте различий в образовании и производственных экспозициях, пассивного курения, наличия у родителей астмы или аллергии, наличия других загрязнителей, близости к дорогам с интенсивным движением, функционального состояния лёгких [63].

При метаанализе заболеваемости бронхиальной астмой среди взрослого населения в 6 проспективных когортах, наблюдавшихся в рамках исследования ESCAPE в течение 10 лет в 8 европейских странах (17 909 участников), была установлена положительная, но статистически незначимая связь новых случаев бронхиальной астмы со среднегодовыми концентрациями PM₁₀ и PM_{2,5} (отношение шансов 1,04; 95% ДИ 0,88–1,23) на 10 мкг/м³ для PM₁₀ и на 5 мкг/м³ для PM_{2,5}. В модели включали такие кофаундеры, как пол, возраст, образование, индекс массы тела, курение, особенности клинической картины [64].

Аналогичные результаты были получены и в когорте женщин, проживавших в США

(период наблюдения 2008–2012 гг.): при увеличении концентрации PM_{2,5} на 3,6 мкг/м³ (межквартильный диапазон), скорректированное (кофаундеры: возраст, образование, индекс массы тела, потребление пищевых волокон, курение, профессиональные вредности) отношение шансов составило 1,20 (95% ДИ 0,99–1,46) для новых случаев бронхиальной астмы [42]. В старших возрастных группах связь между многолетним воздействием РМ и новыми случаями бронхиальной астмы была статистически достоверна.

В наблюдении, охватившем в период с 2007 по 2014 г. 117 регионов Канады, было показано, что 2-летнее увеличение PM_{2,5} на 10 мкг/м³ было связано с повышенным риском бронхиальной астмы на 2,24% (95% ДИ 0,93–5,38%) у людей старше 44 лет. Помимо концентраций PM_{2,5}, модели включали такие переменные, как пол, возраст, географические широту и долготу, долю «чистой» энергии, объём продаж топлива [65].

В исследовании, проведённом в Корее среди пожилых людей (старше 65 лет), увеличение среднегодовой концентрации PM_{2,5} на 10 мкг/м³ за 3-летний период привело к росту заболеваемости бронхиальной астмы на 9% (коэффициент риска 1,09; 95% ДИ 1,04–1,14). Статистические модели включали переменные возраста, пола, характеристик района проживания, дохода домохозяйства [66].

Степень тяжести бронхиальной астмы варьирует между пациентами. Фенотипическая гетерогенность этого заболевания была исследована путём кластерного анализа большого количества подробно охарактеризованных пациентов, что позволило сгруппировать их в 4–5 фенотипических кластеров с учётом возраста, пола, функции лёгких, обращаемости за медицинской помощью, индекса массы тела [67, 68].

Выявление гетерогенной структуры бронхиальной астмы поставило вопрос о том, может ли эта неоднородность быть обусловлена определёнными клеточными и молекулярными механизмами. Как следствие, было высказано предположение, что эндотипы бронхиальной астмы (под эндотипом понимают «подтип заболевания, который определяется отдельным функциональным или патологическим биологическим механизмом» [69]) лучше объясняют её особенности по сравнению с фенотипами.

Термин «эндотип» был предложен в 2008 г. как концептуальная основа новых представлений о молекулярной гетерогенности бронхиальной астмы [69], и в настоящее время описан Т2-эндотип бронхиальной астмы, характеризу-

ющийся высоким уровнем воспалительного ответа 2-го типа в дыхательных путях [54, 69].

Парадигма ответов 1-го и 2-го типов описывает иммунные ответы, которые регулируются разными субпопуляциями Т-лимфоцитов (Th1 и Th2) [69]. Клетки Th1 секретируют интерлейкин-2, интерферон γ и лимфотоксин α , стимулируют иммунный ответ 1-го типа, который характеризуется выраженной фагоцитарной активностью. И напротив, клетки Th2 в основном секретируют интерлейкины-4, -5 и -13 и стимулируют иммунный ответ 2-го типа, характеризующийся высокими титрами антител и эозинофилией. Иммунные ответы 2-го типа в дыхательных путях опосредованы эозинофилами, тучными клетками, базофилами, клетками Th2 и врождёнными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2), а также В-клетками, продуцирующими иммуноглобулин (Ig) класса Е.

Считают установленным, что реакция эпителия дыхательных путей (с участием TSLP, интерлейкинов-25 и -33) приводит к увеличению продукции цитокинов 2-го типа, которые начинают управлять каскадом последующих событий, включая гиперчувствительность, вызываемую IgE, к аэроаллергенам, активацию эпителия дыхательных путей, хемоаттракцию тучных клеток, эозинофилов и базофилов, ремоделирование эпителия и субэпителиального матрикса [69].

Молекулярные механизмы не Т2-эндотипа бронхиальной астмы недостаточно изучены. Такие пациенты, вероятно, относятся к нескольким отдельным эндотипам заболевания [69], и, кроме воспалительного ответа 2-го типа, возможны также формирование Th17-зависимого лимфоцитарного ответа и вовлечённость инфламасомного механизма воспаления [41, 54].

Предполагают, что бронхиальная астма, обусловленная воздействием взвешенных в воздухе веществ, может быть описана отдельным фенотипом, а её патогенез отличается от патогенеза аллергической бронхиальной астмы и задействует механизмы как приобретённого, так и врождённого иммунитета [9, 54]. При аллергической эозинофильной астме лимфоциты Th2 и тучные клетки вызывают эозинофильное воспаление дыхательных путей аллерген-специфичным IgE-зависимым образом [70].

При вдыхании РМ первоначальные механизмы включают повреждение эпителия дыхательных путей, активацию Toll- и NOD-подобных рецепторов, рецептора эпителиального фактора роста EGFR и запуск оксидативного стресса с последующей активацией транскрипционного ядерного фактора κ B и экспрессией провоспа-

лительных цитокинов. К последним относятся как цитокины, участвующие в реализации врождённого иммунитета (интерлейкины-1 β , -6, -8) через активацию макрофагов и нейтрофилов, так и эпителиальные цитокины TSLP, интерлейкины-33 и -25 с последующим запуском Т2-опосредованных ответов через мигрирующие в медиастинальные лимфатические пути дендритные клетки, а также активацией ILC2-клеток.

Т2-опосредованный иммунный ответ индуцирует смену класса Ig в В-клетках с IgM на IgE, гиперсекрецию интерлейкинов-4, -5 и -13, что приводит к эозинофилии, адгезии эозинофилов к эндотелию сосудов, повышению проницаемости эпителия и выживаемости тучных клеток, повышенной выработке слизи gobletовскими клетками, ремоделированию дыхательных путей [54, 70]. Необходимо также исследовать возможное формирование Th17-лимфоцитарного ответа [54, 70] и NLRP3 инфламасомного механизма воспаления [41].

Появляется всё больше свидетельств того, что метилирование ДНК может играть важную роль в развитии астмы. В частности, было показано, что воздействие загрязнителей воздуха приводит к изменениям метилирования ДНК на цитозин-гуаниновом динуклеотиде (сайты CpG) [70]. Не менее сложен вопрос о связи между бронхиальной астмой и ролью отдельных фракций взвешенных веществ в составе атмосферного воздуха [54, 55].

Исследования показали, что PM_{2,5} могут быть связаны с атопическими дерматитами у детей, подростков и молодых взрослых: мета-относительные риски, рассчитанные по подвыборке, включавшей людей в возрасте от 2 до 30 лет, составили 1,05 (95% ДИ 0,95–1,16) для PM_{2,5} и 0,96 (95% ДИ 0,83–1,11) для PM₁₀ [71]. Предполагают, что вдыхаемые из окружающей среды мелкодисперсные частицы благодаря своим внутренним электростатическим свойствам и пористым поверхностям образуют комплексы со свободными переносимыми по воздуху аллергенам (например, перхоть животных, пыль, плесень, пыльца). РМ могут взаимодействовать с этими аллергенами, способствуя сенсibilизации, изменяя аллергенные свойства переносимых по воздуху аллергенов [72, 73].

Взвешенные вещества и рак, репродуктивные нарушения, расстройства сна, сахарный диабет и другие заболевания. Взвешенные вещества в атмосферном воздухе в 2013 г. были признаны Международным агентством по изучению рака канцерогеном группы I [18]. Это заключение было основано

на многолетних (начиная с середины 70-х годов XX столетия) данных о связи PM_{2,5} и PM₁₀ с риском рака лёгких [18, 74, 75].

Более поздний метаанализ 18 исследований, изучавших взаимосвязь PM_{2,5} и PM₁₀ с заболеваемостью раком лёгких и смертностью от него, представил данные по оценкам рисков при увеличении воздействия взвешенных веществ на 10 мкг/м³ [76]. Мета-относительный риск рака лёгких, связанный с PM_{2,5}, составил 1,09 (95% ДИ 1,04–1,14). Мета-относительный риск рака лёгких, связанный с PM₁₀, был аналогичным, но менее точным: 1,08 (95% ДИ 1,00–1,17). Полученные метаоценки были устойчивы к влиянию потенциальных кофакторов, а также при применении различных экспозиционных характеристик.

Анализ статуса курения показал, что риск рака лёгких, связанный с PM_{2,5}, был наибольшим у бывших курильщиков — 1,44 (95% ДИ 1,04–2,01), за которыми следовали никогда не курившие — 1,18 (95% ДИ 1,00–1,39), затем курильщики в настоящее время — 1,06 (95% ДИ 0,97–1,15). Отдельно анализировали риски для двух наиболее часто встречающихся гистологических подтипов рака лёгких: аденокарциномы и плоскоклеточного рака. Метаоценки относительного риска аденокарциномы, связанной с PM_{2,5} и PM₁₀, составили 1,40 (95% ДИ 1,07–1,83) и 1,29 (95% ДИ 1,02–1,63) соответственно, для плоскоклеточного рака риск был также повышен, но статистически недостоверен — 1,11 (95% ДИ 0,72–1,72)].

В новом метаанализе 17 исследований, изучавших связь между воздействием PM_{2,5} и заболеваемостью раком лёгких и смертностью от него, было показано, что метаоценка риска рака лёгких, связанного с PM_{2,5}, составила 1,11 для смертности (95% ДИ 1,05–1,18) и 1,08 (95% ДИ 1,03–1,12) для заболеваемости [77].

Механизмы канцерогенного действия взвешенных веществ остаются неизученными. Предполагают прямую цитотоксичность, вызванную окислительным стрессом, окислительное повреждение ДНК, мутагенность, образование микроядер и стимуляцию провоспалительных факторов [75]. Ряд исследователей указывают на то обстоятельство, что канцерогенность взвешенных веществ может быть связана не с их прямым действием, а с абсорбцией на их поверхности полициклических ароматических углеводородов и тяжёлых металлов [75].

Существуют данные о влиянии PM_{2,5} на частоту рождения недоношенных. Так, в исследовании ESCAPE (14 когорт из 8 европейских стран) при увеличении концентрации PM_{2,5} на

каждые 5 мкг/м³ отмечено увеличение этого показателя на 1,18 (95% ДИ 1,06–1,33) [78]. Показано уменьшение массы тела новорождённого на 6,6 г при увеличении концентрации PM₁₀ на каждые 7,8 мкг/м³ [79].

Недавние исследования связали загрязнение окружающего воздуха с нарушениями сна [43]. Были использованы данные проспективного когортного исследования, проведённого с 2015 по 2018 г. в г. Нинбо (Китай, 38 775 участников). Рассчитанные по пропорциональным моделям Кокса коэффициенты риска для нарушений сна, связанных с увеличением PM_{2,5}, PM₁₀ и NO₂ на межквартильный диапазон, составили 1,14 (95% ДИ 1,03–1,25), 1,13 (95% ДИ 1,01–1,27) и 1,13 (95% ДИ 1,04–1,23) соответственно.

Систематический обзор и метаанализ исследований, касающихся связи взвешенных веществ в атмосферном воздухе с заболеваемостью сахарным диабетом 2-го типа (30 статей), показал, что более высокий уровень воздействия PM_{2,5} был связан с более высокой заболеваемостью сахарным диабетом 2-го типа (коэффициент риска 1,10; 95% ДИ 1,04–1,16) на 10 мкг/м³ увеличения концентрации PM_{2,5}; в то же время статистически значимой связи между заболеваемостью сахарным диабетом 2-го типа и PM₁₀, а также диоксидом азота выявлено не было [44].

Влияние химического состава взвешенных веществ. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о различии в эффектах при воздействии частиц, имеющих разный химический состав или разные источники происхождения. Есть отдельные сведения о роли окислительного потенциала, который зависит от химического состава РМ. Как было освещено выше, активные формы кислорода, индуцированные РМ, рассматривают как важный медиатор их токсичности. Окислительный потенциал PM_{2,5}, отобранных из атмосферного воздуха Парижа, был повышенным при наличии в РМ таких металлов, как медь и цинк, а также полициклических ароматических углеводородов и растворимых органических соединений [80].

При изучении окислительного потенциала мелкодисперсных PM_{2,5} в атмосферном воздухе ряда канадских городов [81] было показано, что окислительный потенциал положительно коррелировал с содержанием в РМ сажи и ряда металлов — меди, железа, марганца и титана. Растворимость металлов и, соответственно, окислительный потенциал увеличивались при понижении водородного показателя (рН) аэрозоля и образовании лигандов металлов с органическими соединениями.

Эффекты мелкодисперсных взвешенных веществ усиливались при одновременном воздействии взвешенных веществ и бактериальных эндотоксинов в воздухе жилых помещений: в отношении обращений за неотложной медицинской помощью по причине обострений бронхиальной астмы в последние 12 мес отношение шансов для сравнения подгруппы с высокими уровнями PM_{2,5} и эндотоксина и подгруппы с низкими уровнями обоих загрязнителей составило 5,01 (95% ДИ 2,54–9,87), тогда как при оценке воздействия каждого фактора по отдельности (только высокие концентрации PM_{2,5} или бактериального эндотоксина) отношения шансов были незначительно выше 1,0 и статистически незначимы [82].

Аналогичное предположение (повышение рисков в условиях совместной экспозиции PM₁₀ и бактериального эндотоксина) было высказано и в исследовании по изучению влияния загрязнения атмосферного воздуха вблизи животноводческих ферм на распространённость серологически подтверждённой атопии и бронхиальной астмы [83]. Недавнее японское исследование подтвердило, что одновременное присутствие эндотоксина и обоих типов РМ (менее 2,5 мкм и более 2,5 мкм) приводило к увеличению количества недельных обращений за неотложной медицинской помощью по причине обострений бронхиальной астмы [84]. Таким образом, данное направление исследований также заслуживает внимания.

Мониторинг взвешенных веществ в атмосферном воздухе. Взвешенные вещества в атмосферном воздухе контролируют многие государства, прежде всего в Европе, Северной Америке, Азии, Австралии, с предоставлением информации для населения в режиме реального времени [85]. Для целей эпидемиологических когортных исследований (европейский проект ESCAPE) был разработан метод LUR (Land-Use Regression models — регрессионные модели землепользования), позволивший рассчитывать индивидуальные концентрации по месту проживания многих тысяч участников исследования [86]: регрессионные модели, позволившие предсказывать индивидуальные концентрации, строили на основе геоинформационных данных по интенсивности транспортного потока, плотности населения, особенностям землепользования, географической высоте, а также по уровням загрязнения в мониторинговых точках.

В Российской Федерации сведения о реальных экспозициях и влиянии взвешенных веществ на здоровье населения крайне ограничены. В базу данных WAQ Index W.A.Q. вносятся

данные лишь для некоторых российских городов (Москва, Саратов, Красноярск, Новокузнецк, Иркутск, Томск) [85]. Существуют также и частные инициативы, например проект IQAir [87] с более широким представительством российских городов или российская платформа CityAir, которая развивается компанией-резидентом Сколково [88].

Несмотря на наличие данных по мониторингу содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе в ряде городов Российской Федерации, эти сведения, как правило, не систематизируются. Значительная часть отечественных научных публикаций по данной проблеме носит обзорный характер [26]. Наибольшее количество российских публикаций о содержании РМ в атмосферном воздухе и риске, который они представляют для здоровья населения, относится к исследованиям, проведённым в г. Москве [89].

За последние годы появились публикации о содержании мелкодисперсных РМ в атмосферном воздухе вблизи автодорог в г. Перми [90], в воздухе г. Владивостока [91, 92], г. Якутска [93], г. Красноярска [94]. Необходимо также отметить федеральный проект «Чистый воздух», в рамках которого проводят регулярный мониторинг загрязнения атмосферного воздуха, в том числе взвешенными веществами, в 12 городах Российской Федерации [95].

Ограничения многих отечественных исследований — неполные данные по фракционному составу РМ [89, 91, 93], небольшое количество точек мониторинга [90, 91, 94], отсутствие данных о связи концентраций взвешенных веществ в воздухе с показателями здоровья населения [90, 91, 93].

В немногочисленных отечественных исследованиях по изучению влияния взвешенных веществ на здоровье населения [89, 94] методика исследования предполагала использование только одного параметра экспозиции — среднесуточных концентраций, тогда как для заболеваний, патогенез которых предполагает аллергические реакции или раздражающий тип действия, не меньшее значение могут иметь высокие пиковые уровни загрязнения, а для заболеваний с большим латентным периодом — усреднённые многолетние концентрации. Использование новых параметров экспозиции, таких как масса депонированных в лёгких фракций РМ, практически не встречается, тогда как уже начали появляться отдельные работы в этом направлении [96, 97]. Следует отметить, что эти исследования основаны на расчётных данных, и их надёжность

ещё требует дальнейшей оценки. Также серьёзная российская проблема — отсутствие синхронизации между базами больших данных, собираемыми в рамках социально-гигиенического и экологического мониторинга, и медицинскими базами данных.

Заключение. Таким образом, выраженный ущерб здоровью населения, связанный с присутствием РМ в атмосферном воздухе населённых мест, требует направленных действий по минимизации риска от данной группы поллютантов и продолжения исследований по изучению токсичности мелких РМ и их роли в патогенезе различных заболеваний.

Участие авторов. Л.М.Ф. — руководитель работы; Е.А.Т., Г.А.Т. — сбор и анализ данных литературы по эпидемиологическим исследованиям; Р.Р.З. — сбор и анализ данных литературы по методам мониторинга взвешенных веществ в атмосферном воздухе.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-05-50094. **Funding.** The reported study was funded by RFBR, project number 19-05-50094.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воздействие взвешенных частиц на здоровье. Значение для разработки политики в странах Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/189052/Health-effects-of-particulate-matter-final-Rus.pdf (дата обращения: 19.06.2021). [*Health effects of particulate matter. Policy implications for countries in Eastern Europe, Caucasus and Central Asia. WHO Regional Office for Europe.* https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/189052/Health-effects-of-particulate-matter-final-Rus.pdf (access date: 15.07.2021) (In Russ.)]
2. United States Environmental Protection Agency Particulate Matter (PM) Pollution US EPA. <https://www.epa.gov/pm-pollution> (access date: 10.07.2021).
3. White Paper on Ambient ultrafine particles: evidence for policy makers, 2019. <https://efca.net/> (access date: 10.07.2021).
4. Daellenbach K.R., Uzu G., Jiang J., Cassagnes L.E., Leni Z., Vlachou A., Stefanelli G., Canonaco F., Weber S., Segers A., Kuenen J.J.P., Schaap M., Favez O., Albinet A., Aksoyoglu S., Dommen J., Baltensperger U., Geiser M., El Haddad I., Jaffrezo J.L., Prévôt A.S.H. Sources of particulate-matter air pollution and its oxidative potential in Europe. *Nature*. 2020; 587 (7834): 414–419. DOI: 10.1038/s41586-020-2902-8.
5. Bell M.L., Dominici F., Ebisu K., Zeger S.L., Samet J.M. Spatial and temporal variation in PM (2.5) chemical composition in the United States for health effects studies. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115 (7): 989–995. DOI: 10.1289/ehp.9621.

6. Kundu S., Stone E.A. Composition and sources of fine particulate matter across urban and rural sites in the Mid-western United States. *Environ. Sci. Process Impacts*. 2014; 16 (6): 1360–1370. DOI: 10.1039/c3em00719g.
7. Rodríguez-Urrego D., Rodríguez-Urrego L. Air quality during the COVID-19: PM_{2.5} analysis in the 50 most polluted capital cities in the world. *Environ. Pollut.* 2020; 266 (Pt. 1): 115042. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.115042.
8. Xing Y.F., Xu Y.H., Shi M.H., Lian Y.X. The impact of PM_{2.5} on the human respiratory system. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8 (1): E69–E74. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.19.
9. Takizawa H. Impacts of particulate air pollution on asthma: Current understanding and future perspectives. *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2015; 9 (2): 128–135. DOI: 10.2174/1872213x09666150623110714.
10. Li J., Sun S., Tang R., Qiu H., Huang Q., Mason T.G., Tian L. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 3079–3091. DOI: 10.2147/COPD.S122282.
11. Cesaroni G., Forastiere F., Stafoggia M., Andersen Z., Badaloni C., Beelen R., Caracciolo B., Faire U., Erbel R., Eriksen K., Fratiglioni L., Galassi C., Hampel R., Heier M., Hennig F., Hilding A., Hoffmann B., Houthuijs D., Jöckel K., Korek M., Lanki T., Leander K., Magnusson P., Migliore E., Ostenson C., Overvad K., Pedersen N., Pekkanen J., Penell J., Pershagen G., Pyko A., Raaschou-Nielsen O., Ranzi A., Ricceri F., Sacerdote C., Salomaa V., Swart W., Turunen A., Vineis P., Weinmayr G., Wolf K., Hoogh K., Hoek G., Brunekreef B., Peters A. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *Br. Med. J.* 2014; 348: f7412. DOI: 10.1136/bmj.f7412.
12. Scheers H., Jacobs L., Casas L., Nemery B., Nawrot T. Long-term exposure to particulate matter air pollution is a risk factor for stroke: meta-analytical evidence. *Stroke*. 2015; 46 (11): 3058–3066. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009913.
13. Dockery D.W., Pope C.A. 3rd, Xu X., Spengler J.D., Ware J.H., Fay M.E., Ferris B.G.Jr., Speizer F.E. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1753–1759. DOI: 10.1056/NEJM199312093292401.
14. Pope C.A. 3rd, Burnett R.T., Thun M.J., Calle E.E., Krewski D., Ito K., Thurston G.D. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002; 287 (9): 1132–1141. DOI: 10.1001/jama.287.9.1132.
15. Hoek G., Krishnan R.M., Beelen R., Peters A., Ostro B., Brunekreef B., Kaufman J.D. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environ. Health*. 2013; 12 (1): 43. DOI: 10.1186/1476-069X-12-43.
16. Beelen R., Raaschou-Nielsen O., Stafoggia M., Andersen Z.J., Weinmayr G., Hoffmann B., Wolf K., Samoli E., Fischer P., Nieuwenhuijsen M., Vineis P., Xun W.W., Katsouyanni K., Dimakopoulou K., Oudin A., Forsberg B., Modig L., Havulinna A.S., Lanki T., Turunen A., Ofstedal B., Nystad W., Nafstad P., De Faire U., Pedersen N.L., Östenson C.G., Fratiglioni L., Penell J., Korek M., Pershagen G., Eriksen K.T., Overvad K., Ellermann T., Eeftens M., Peeters P.H., Meliefste K., Wang M., Bueno-de-Mesquita B., Sugiri D., Krämer U., Heinrich J., de Hoogh K., Key T., Peters A., Hampel R., Concin H., Nagel G., Ineichen A., Schaffner E., Probst-Hensch N., Künzli N., Schindler C., Schikowski T., Adam M., Phuleria H., Vilier A., Clavel-Chapelon F., Declercq C., Grioni S., Krogh V., Tsai M.Y., Ricceri F., Sacerdote C., Galassi C., Migliore E., Ranzi A., Cesaroni G., Badaloni C., Forastiere F., Tamayo L., Amiano P., Dorronsoro M., Katsoulis M., Trichopoulou A., Brunekreef B., Hoek G. Effects of long-term exposure to air pollution on natural cause mortality: an analysis of 22 European Cohorts within the multi-centre ESCAPE project. *Lancet*. 2014; 383 (9919): 785–795. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3.
17. Yang B.Y., Qian Z., Howard S.W., Vaughn M.G., Fan S.J., Liu K.K., Dong G.H. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Pollut.* 2018; 235: 576–588. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.01.001.
18. International Agency for Research on Cancer. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol. 109, Outdoor air pollution. Lyon, France: IARC. 2015; 453 p.
19. Pope C.A. 3rd, Thun M.J., Namboodiri M.M., Dockery D.W., Evans J.S., Speizer F.E., Heath C.W.Jr. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (3, Pt. 1): 669–674. DOI: 10.1164/ajrccm/151.3.Pt.1.669.
20. Laden F., Schwartz J., Speizer F.E., Dockery D.W. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (6): 667–672. DOI: 10.1164/rccm.200503-443OC.
21. Lepeule J., Laden F., Dockery D., Schwartz J. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six Cities study from 1974 to 2009. *Environ. Health Perspect.* 2012; 120 (7): 965–970. DOI: 10.1289/ehp.1104660.
22. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017; 389: 1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
23. Fang G.C., Zhuang Y.J., Cho M.H., Huang C.Y., Xiao Y.F., Tsai K.H. Review of total suspended particles (TSP) and PM_{2.5} concentration variations in Asia during the years of 1998–2015. *Environ. Geochem. Health*. 2018; 40 (3): 1127–1144. DOI: 10.1007/s10653-017-9992-8.
24. Lu F., Xu D., Cheng Y., Dong S., Guo C., Jiang X., Zheng X. Systematic review and meta-analysis of the adverse health effects of ambient PM_{2.5} and PM₁₀ pollution in the Chinese population. *Environ. Res.* 2015; 136: 196–204. DOI: 10.1016/j.envres.2014.06.029.
25. Ревич Б.А., Шапошников Д.А., Авалиани С.Л., Рубинштейн К.Г., Емелина С.В., Ширяев М.В., Семутникова Е.Г., Захарова П.В., Кислова О.Ю. Оценка опасности для здоровья населения Москвы высокой температуры и загрязнения атмосферного воздуха. *Гигиена и санитария*. 2015; 94 (1): 36–40. [Revich B.A., Shaposhnikov D.A., Avaliani S.L., Rubinsteyn K.G., Emelina S.V., Shiryayev M.V., Semutnikova E.G., Zakharova P.V., Kislova O.Yu. Hazard assessment of the impact of high temperature and air pollution on public health in Moscow. *Gigiena i Sanitariya*. 2015; 94 (1): 36–40. (In Russ.)]
26. Ревич Б.А. Мелкодисперсные взвешенные частицы в атмосферном воздухе и их воздействие на здоровье жителей мегаполисов. *Пробл. экол. мониторинга и моделирование экосистем*. 2018; 29 (3): 53–78. [Revich B.A. Fine suspended particulates in ambient air and their health effects in megalopolises. *Problemy ekologicheskogo monitoringa i modelirovaniye ekosistem*. 2018; 29 (3): 53–78. (In Russ.)] DOI: 10.21513/0207-2564-2018-3-53-78.
27. Miller K.A., Siscovick D.S., Sheppard L., Shepherd K., Sullivan J.H., Anderson G.L., Kaufman J.D. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (5): 447–458. DOI: 10.1056/NEJMoa054409.

28. Dockery D.W., Stone P.H. Cardiovascular risks from fine particulate air pollution. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (5): 511–513. DOI: 10.1056/NEJMe068274.
29. Carey I.M., Anderson H.R., Atkinson R.W., Beevers S., Cook D.G., Dajnak D., Gulliver J., Kelly F.J. Traffic pollution and the incidence of cardiorespiratory outcomes in a adult cohort in London. *Occup. Environ. Med.* 2016; 73 (12): 849–856. DOI: 10.1136/oemed-2015-103531.
30. Yang B.Y., Qian Z., Howard S.W., Vaughn M.G., Fan S.J., Liu K.K., Dong G.H. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Pollut.* 2018; 235: 576–588. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.01.001.
31. Newby D.E., Mannucci P.M., Tell G.S., Baccarelli A.A., Brook R.D., Donaldson K., Forastiere F., Franchini M., Franco O.H., Graham I., Hoek G., Hoffmann B., Hoylaerts M.F., Künzli N., Mills N., Pekkanen J., Peters A., Piepoli M.F., Rajagopalan S., Storey R.F. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (2): 83–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu458.
32. Fiordelisi A., Piscitelli P., Trimarco B., Coscioni E., Iaccarino G., Sorriento D. The mechanisms of air pollution and particulate matter in cardiovascular diseases. *Heart Fail. Rev.* 2017; 22 (3): 337–347. DOI: 10.1007/s10741-017-9606-7.
33. Brook R.D., Urch B., Dvornch J.T., Bard R.L., Speck M., Keeler G., Morishita M., Marsik F.J., Kamal A.S., Kaciroti N., Harkema J., Corey P., Silverman F., Gold D.R., Wellenius G., Mittleman M.A., Rajagopalan S., Brook J.R. Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans. *Hypertension.* 2009; 54 (3): 659–667. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130237.
34. Krishnan R.M., Adar S.D., Szpiro A.A., Jorgensen N.W., Van Hee V.C., Barr R.G., O'Neill M.S., Herrington D.M., Polak J.F., Kaufman J.D. Vascular responses to long and short-term exposure to fine particulate matter: MESA Air. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (21): 2158–2166. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.973.
35. Sun Q., Wang A., Jin X., Natanzon A., Duquaine D., Brook R.D., Aguinaldo J.G., Fayad Z.A., Fuster V., Lippmann M., Chen L.C., Rajagopalan S. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA.* 2005; 294 (23): 3003–3010. DOI: 10.1001/jama.294.23.3003.
36. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A. 3rd, Brook J.R., Bhatnagar A., Diez-Roux A.V., Holguin F., Hong Y., Luepker R.V., Mittleman M.A., Peters A., Sis-covick D., Smith S.C.Jr., Whitsett L., Kaufman J.D. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease. An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 121 (21): 2331–2378. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d8bec1.
37. Duan R.R., Hao K., Yang T. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis. Transl. Med.* 2020; 6 (4): 260–269. DOI: 10.1016/j.cdtm.2020.05.004.
38. Vos T., Allen C., Arora M. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388: 1545–1602. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16)31678-6.
39. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet.* 1997; 349: 1498–1504. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07492-2.
40. Cho C.C., Hsieh W.Y., Tsai C.H., Chen C.Y., Chang H.F., Lin C.S. *In vitro* and *in vivo* experimental studies of PM_{2.5} on disease progression. *Intern. J. Environ. Res. Public Health.* 2018; 15 (7): 1380. DOI: 10.3390/ijerph15071380.
41. Mortaz E., Masjedi M.R., Allameh A., Adcock I.M. Inflammasome signaling in pathogenesis of lung diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18 (16): 2320–2328. DOI: 10.2174/138161212800166077.
42. Young M.T., Sandler D.P., DeRoo L.A., Vedal S., Kaufman J.D., London S.J. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (8): 914–921. DOI: 10.1164/rccm.201403-0525OC.
43. Yu Z., Wei F., Wu M., Lin H., Shui L., Jin M., Wang J., Tang M., Chen K. Association of long-term exposure to ambient air pollution with the incidence of sleep disorders: A cohort study in China. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021; 211: 111956. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.111956.
44. Liu F., Chen G., Huo W., Wang C., Liu S., Li N., Mao S., Hou Y., Lu Y., Xiang H. Associations between long-term exposure to ambient air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Pollut.* 2019; 252 (Pt. B): 1235–1245. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.06.033.
45. Hooper L.G., Young M.T., Keller J.P., Szpiro A.A., O'Brien K.M., Sandler D.P., Vedal S., Kaufman J.D., London S.J. Ambient air pollution and chronic bronchitis in a cohort of U.S. women. *Environ. Health Perspect.* 2018; 126 (2): 027005. DOI: 10.1289/EHP2199.
46. Nhung N.T.T., Amini H., Schindler C., Kutlar Joss M., Dien T.M., Probst-Hensch N., Perez L., Künzli N. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environ. Pollut.* 2017; 230: 1000–1008. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.07.063.
47. Zoran M.A., Savastru R.S., Savastru D.M., Tautan M.N. Assessing the relationship between surface levels of PM_{2.5} and PM₁₀ particulate matter impact on COVID-19 in Milan, Italy. *Sci. Total Environ.* 2020; 738: 139825. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.139825.
48. Mendy A., Wu X., Keller J.L., Fassler C.S., Ape-wokin S., Mersha T.B., Xie C., Pinney S.M. Long-term exposure to fine particulate matter and hospitalization in COVID-19 patients. *Respir. Med.* 2021; 178: 106313. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106313.
49. Zheng P., Chen Z., Liu Y., Song H., Wu C.H., Li B., Kraemer M.U.G., Tian H., Yan X., Zheng Y., Stenseth N.C., Jia G. Association between coronavirus disease 2019 (COVID-19) and long-term exposure to air pollution: Evidence from the first epidemic wave in China. *Environ. Pollut.* 2021; 276: 116682. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.116682.
50. Nor N.S.M., Yip C.W., Ibrahim N., Jaafar M.H., Rashid Z.Z., Mustafa N., Hamid H.H.A., Chandru K., Latif M.T., Saw P.E., Lin C.Y., Alhasa K.M., Hashim J.H., Nadzir M.S.M. Particulate matter (PM_{2.5}) as a potential SARS-CoV-2 carrier. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 2508. DOI: 10.1038/s41598-021-81935-9.
51. Copat C., Cristaldi A., Fiore M., Grasso A., Zuccarello P., Signorelli S.S., Conti G.O., Ferrante M. The role of air pollution (PM and NO₂) in COVID-19 spread and lethality: A systematic review. *Environ. Res.* 2020; 191: 110129. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110129.
52. World Health Organisation. *Asthma*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (access date: 12.07.2021).
53. Global Initiative for Asthma. *GINA 2021*. <https://ginasthma.org> (access date: 24.06.2021).
54. Bontinck A., Maes T., Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications.

Curr. Opin. Pulmon. Med. 2020; 26 (1): 10–19. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000644.

55. Guarnieri M., Balmes J.R. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014; 383 (9928): 1581–1592. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60617-6.

56. Anenberg S.C., Henze D.K., Tinney V., Kinney P.L., Raich W., Fann N., Malley C.S., Roman H., Lamsal L., Duncan B., Martin R.V., van Donkelaar A., Brauer M., Doherty R., Jonson J.E., Davila Y., Sudo K., Kuylenstierna J.C.I. Estimates of the global burden of ambient PM_{2.5}, ozone, and NO₂ on asthma incidence and emergency room visits. *Environ. Health Perspect.* 2018; 126: 107004. DOI: 10.1289/EHP3766.

57. Šcibor M., Malinowska-Cieślak M. The association of exposure to PM₁₀ with the quality of life in adult asthma patients. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. 2020; 33 (3): 311–324. DOI: 10.13075/ijom.1896.01527.

58. Khreis H., Kelly C., Tate J., Parslow R., Lucas K., Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Int.* 2017; 100: 1–31. DOI: 10.1016/j.envint.2016.11.012.

59. Han K., Ran Z., Wang X., Wu Q., Zhan N., Yi Z., Jin T. Traffic-related organic and inorganic air pollution and risk of development of childhood asthma: A meta-analysis. *Environ. Res.* 2021; 194: 110493. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110493.

60. Anderson H.R., Favarato G., Atkinson R.W. Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Qual. Atmos. Health*. 2013; 6: 47–56. DOI: 10.1007/s11869-011-0144-5.

61. Garcia E., Berhane K.T., Islam T., McConnell R., Urban R., Chen Z., Gilliland F.D. Association of changes in air quality with incident asthma in children in California, 1993–2014. *JAMA*. 2019; 321: 1906–1915. DOI: 10.1001/jama.2019.5357.

62. McDonnell W.F., Abbey D.E., Nishino N., Lebowitz M.D. Long-term ambient ozone concentration and the incidence of asthma in nonsmoking adults: the AHSMOG Study. *Environ. Res.* 1999; 80 (2, Pt. 1): 110–121. DOI: 10.1006/enrs.1998.3894.

63. Künzli N., Bridevaux P.O., Liu L.J., Garcia-Esteban R., Schindler C., Gerbase M.W., Sunyer J., Keidel D., Rochat T. Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax*. 2009; 64 (8): 664–670. DOI: 10.1136/thx.2008.110031.

64. Jacquemin B., Siroux V., Sanchez M., Carsin A.E., Schikowski T., Adam M., Bellisario V., Buschka A., Bono R., Brunekreef B., Cai Y., Cirach M., Clavel-Chapelon F., Declercq C., de Marco R., de Nazelle A., Ducret-Stich R.E., Ferretti V.V., Gerbase M.W., Hardy R., Heinrich J., Janson C., Jarvis D., Al Kanaani Z., Keidel D., Kuh D., Le Moual N., Nieuwenhuijsen M.J., Marcon A., Modig L., Pin I., Rochat T., Schindler C., Sugiri D., Stempfelet M., Temam S., Tsai M.Y., Varraso R., Vienneau D., Vierkötter A., Hansell A.L., Krämer U., Probst-Hensch N.M., Sunyer J., Künzli N., Kauffmann F. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ. Health Perspect.* 2015; 123 (6): 613–621. DOI: 10.1289/ehp.1408206.

65. Requia W.J., Adams M.D., Koutrakis P. Association of PM_{2.5} with diabetes, asthma, and high blood pressure incidence in Canada: A spatiotemporal analysis of the impacts of the energy generation and fuel sales. *Sci. Total Environ.* 2017; 584–585: 1077–1083. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.166.

66. Lee D.W., Han C.W., Hong Y.C., Oh J.M., Bae H.J., Kim S., Lim Y.H. Long-term exposure to fine particu-

late matter and incident asthma among elderly adults. *Chemosphere*. 2021; 272: 129619. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.129619.

67. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E., Berry M.A., Thomas M., Brightling C.E., Wardlaw A.J., Green R.H. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.

68. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li X., D'Agostino R.Jr., Castro M., Curran-Everett D., Fitzpatrick A.M., Gaston B., Jarjour N.N., Sorkness R., Calhoun W.J., Chung K.F., Comhair S.A., Dweik R.A., Israe E., Peters S.P., Busse W.W.; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (4): 315–323. DOI: 10.1164/rccm.200906-0896OC.

69. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (1): 57–65. DOI: 10.1038/nri3786.

70. Brusselle G., Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (Suppl. 5): S322–S328. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201403-118AW.

71. Ngoc L.T.N., Park D., Lee Y., Lee Y.C. Systematic review and meta-analysis of human skin diseases due to particulate matter. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017; 14 (12): 1458. DOI: 10.3390/ijerph14121458.

72. Baldacci S., Maio S., Cerrai S., Sarno G., Baiz N., Simoni M., Annesi-Maesano I., Viegi G. HEALS Study. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir. Med.* 2015; 109 (9): 1089–1104. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.017.

73. D'Amato G. Environmental urban factors (air pollution and allergens) and the rising trends in allergic respiratory diseases. *Allergy*. 2002; 57 (72): 30–33. DOI: 10.1034/j.1398-9995.57.s72.5.x.

74. Loomis D., Grosse Y., Lauby-Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Baan R., Mattock H., Straif K. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1262–1263. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70487-x.

75. IARC Scientific Publication. No. 161. *Air pollution and cancer*. Ed. By Straif K., Cohen A., Samet J. 2013; 169 p.

76. Hamra G.B., Guha N., Cohen A., Laden F., Raaschou-Nielsen O., Samet J.M., Vineis P., Forastiere F., Saldiva P., Yorifuji T., Loomis D. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 2014; 122 (9): 906–911. DOI: 10.1289/ehp.1408092.

77. Huang F., Pan B., Wu J., Chen E., Chen L. Relationship between exposure to PM_{2.5} and lung cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (26): 43322–43331. DOI: 10.18632/oncotarget.17313.

78. Pedersen M., Giorgis-Allemand L., Bernard C., Aguilera I., Andersen A.M., Ballester F., Beelen R.M., Chatzi L., Cirach M., Danileviciute A., Dedele A., Eijssden Mv., Estarlich M., Fernández-Somoano A., Fernández M.F., Forastiere F., Gehring U., Grazuleviciene R., Gruziova O., Heude B., Hoek G., de Hoogh K., van den Hooven E.H., Häberg S.E., Jaddoe V.W., Klümper C., Korek M., Krämer U., Lerchundi A., Lepeule J., Nafstad P., Nystad W., Patelarou E., Porta D., Postma D., Raaschou-Nielsen O., Rudnai P., Sunyer J., Stephanou E., Sørensen M., Thiering E., Tuffnell D., Varró M.J., Vrijkotte T.G., Wijga A., Wilhelm M., Wright J., Nieuwenhuijsen M.J., Pershagen G., Brunekreef B., Kogevinas M.,

Slama R. Ambient air pollution and low birth weight: a European cohort study (ESCAPE). *The Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (9): 585–594. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70192-9.

79. Ebisu K., Berman J.D., Bell M.L. Exposure to coarse particulate matter during gestation and birth weight in the U.S. *Environ. Int.* 2016; 94: 519–524. DOI: 10.1016/j.envint.2016.06.011.

80. Crobeddu B., Aragao-Santiago L., Bui L.C., Bolland S., Baeza Squiban A. Oxidative potential of particulate matter 2.5 as predictive indicator of cellular stress. *Environ. Pollut.* 2017; 230: 125–133. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.06.051.

81. Shahpoury P., Zhang Z.W., Arangio A., Celo V., Dabek-Zlotorzynska E., Harner T., Nenes A. The influence of chemical composition, aerosol acidity, and metal dissolution on the oxidative potential of fine particulate matter and redox potential of the lung lining fluid. *Environ. Int.* 2021; 148: 106343. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106343.

82. Mendy A., Wilkerson J., Salo P.M., Weir C.H., Feinstein L., Zeldin D.C., Thorne P.S. Synergistic association of house endotoxin exposure and ambient air pollution with asthma outcomes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (6): 712–720. DOI: 10.1164/rccm.201809-1733OC.

83. De Rooij M.M.T., Smit L.A.M., Erbrink H.J., Hagenaars T.J., Hoek G., Ogink N.W.M., Winkel A., Heederik D.J.J., Wouters I.M. Endotoxin and particulate matter emitted by livestock farms and respiratory health effects in neighboring residents. *Environ. Int.* 2019; 132: 105009. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105009.

84. Khan M.S., Coulibaly S., Matsumoto T., Yano Y., Miura M., Nagasaka Y., Shima M., Yamagishi N., Wakabayashi K., Watanabe T. Association of airborne particles, protein, and endotoxin with emergency department visits for asthma in Kyoto, Japan. *Environ. Health Prev. Med.* 2018; 23 (1): 41. DOI: 10.1186/s12199-018-0731-2.

85. *WAQ Index W.A.Q. 2020. World's Air Pollution: Real-Time Air Quality Index.* <https://waqi.info/#/c/9.662/0/2z> (access date: 25.06.2021).

86. Eeftens M., Beelen R., de Hoogh K., Bellander T., Cesaroni G., Cirach M., Declercq C., Dedelè A., Dons E., de Nazelle A., Dimakopoulou K., Eriksen K., Falq G., Fischer P., Galassi C., Gražulevičienė R., Heinrich J., Hoffmann B., Jerrett M., Keidel D., Korek M., Lanki T., Lindley S., Madsen C., Mölter A., Nádor G., Nieuwenhuijsen M., Nonnemacher M., Pedeli X., Raaschou-Nielsen O., Patelarou E., Quass U., Ranzi A., Schindler C., Stempfelet M., Stephanou E., Sugiri D., Tsai M.Y., Yli-Tuomi T., Varró M.J., Vienneau D., Klot Sv., Wolf K., Brunekreef B., Hoek G. Development of land use regression models for PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance, PM₁₀ and PM_{coarse} in 20 European Study Areas; Results of the ESCAPE project. *Environ. Sci. Technol.* 2012; 46 (20): 1195–11205. DOI: 10.1021/es301948k.

87. *IQAir.* <https://www.iqair.com/ru/> (access date: 20.06.2021).

88. *CityAir.* <https://cityair.io/ru/about-project> (access date: 07.07.2021).

89. Ревич Б.А., Шапошников Д.А., Авалиани С.Л., Лезина Е.А., Семутникова Е.Г. Изменение качества атмосферного воздуха в Москве в 2006–2012 гг. и риски для здоровья населения. *Пробл. экол. мониторинга и моделирования экосистем.* 2015; 26 (1): 91–122. [Revich B.A., Shaposhnikov D.A., Avaliani S.L., Lezina E.A., Semutnikova E.G. Changes in air quality in Moscow in 2006–2012 and associated health risks. *Problemy ekologicheskogo monitoringa i modelirovanie ekosistem.* 2015; 26 (1): 91–122. (In Russ.)]

90. Уланова Т.С., Антипова М.В., Волкова М.В., Гилёва М.И. Исследование содержания мелкодисперсных частиц в атмосферном воздухе вблизи автомобильных дорог. *Анализ риска здоровью.* 2016; (4): 38–45. [Ulanova T.S., Antipieva M.V., Volkova M.V., Gileva M.I. Investigations of fine particles concentrations in the atmospheric air near highways. *Health risk analysis.* 2016; (4): 34–40.] DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.05.

91. Дрозд В.А., Кику П.Ф., Ананьев В.Ю., Жигаев Д.С., Лисицкая И.Г., Олесик С.М., Холодов А.С., Иванов В.В., Чайка В.В., Голохваст К.С. Годовые колебания частиц PM₁₀ в воздухе Владивостока. *Известия Самарского науч. центра РАН.* 2015; (5-2): 646–651. [Droz V.A., Kiku P.F., Ananiev V.Yu., Zhigaev D.S., Lisitskaya I.G., Olesik S.M., Kholodov A.S., Ivanov V.V., Chaika V.V., Golokhvast K.S. Annual fluctuations of PM₁₀ particles in the air of Vladivostok city. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk.* 2015; (5-2): 646–651. (In Russ.)]

92. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Veremchuk L.V., Golokhvast K.S. Assessment of air pollution by small-sized suspended particulate matter in urbanized territories with various technogenic load (on the example of Vladivostok, Russia). *Russian Open Med. J.* 2019; 8 (1): e0304. DOI: 10.15275/rusomj.2019.0304.

93. Макаров В.Н., Торговкин Н.В. Загрязнение атмосферы города Якутска взвешенными веществами. *Природные ресурсы Арктики и Субарктики.* 2020; 25 (1): 43–50. [Makarov V.N., Torgovkin N.V. Pollution of atmosphere in Yakutsk by suspended substances. *Arctic and Subarctic natural resources.* 2020; 25 (1): 43–50. (In Russ.)] DOI: 10.31242/2618-9712-2020-25-1-4.

94. Тихонова И.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Пескова Е.В., Игнатова А.М. Гигиеническая оценка аэрогенного воздействия взвешенных веществ на заболеваемость детей болезнями органов дыхания в зоне влияния источников выбросов металлургического производства. *Анализ риска здоровью.* 2020; (3): 61–69. [Tikhonova I.V., Zemlyanova M.A., Koldibekova Yu.V., Peskova E.V., Ignatova A.M. Hygienic assessment of aerogenic exposure to particulate matter and its impacts on morbidity with respiratory diseases among children living in a zone influenced by emissions from metallurgic production. *Health risk analysis.* 2020; (3): 61–69. (In Russ.)] DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.07.

95. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году.* Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021; 256 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020. (*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2020 godu.*) State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2021; 256 p. (In Russ.)]

96. Goel A., Izhar S., Gupta T. Study of environmental particle levels, its effects on lung deposition and relationship with human behaviour. *Environmental Contaminants. Energy, Environment, and Sustainability.* 2018; 77–91. DOI: 10.1007/978-981-10-7332-8 4.

97. Lv H., Li H., Qiu Z., Fan Z., Song J. Assessment of pedestrian exposure and deposition of PM₁₀, PM_{2.5} and ultrafine particles at an urban roadside: A case study of Xi'an, China. *Atmospheric Pollution Res.* 2021; 12: 112–121. DOI: 10.1016/j.apr.2021.02.018.

Неврологические аспекты COVID-19

Мерей Бакытжановна Алиева^{1*}, Самат Сагатович Сапарбаев¹,
Динмухамед Нурныязович Аяганов¹, Мейрамбек Сагнаевич Курмангазин¹,
Нодира Мираталиевна Туйчибаева²

¹Западно-Казахстанский медицинский университет
им. Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан;

²Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

Реферат

Коронавирусная болезнь COVID-19 начала распространяться по всему миру с декабря 2019 г. из города Ухани (Китай). COVID-19 часто сопровождается лихорадкой, гипоксемической дыхательной недостаточностью и системными осложнениями (например, желудочно-кишечным, почечным, сердечным, неврологическим и печёночным поражениями), тромботическими явлениями. Поражение центральной нервной системы обусловлено первичным воздействием на неё, прямой нейроинвазией вируса и чаще вторичными последствиями из-за системного гипервоспаления. Неврологические проявления включают усталость, головную боль, бессонницу и расстройства обоняния/вкуса. Неврологические проявления и осложнения при COVID-19 разнообразны: (1) нарушения мозгового кровообращения, в том числе ишемический инсульт и макро/микрокровоизлияния; (2) энцефалопатии; (3) пара/постинфекционные аутоиммунные осложнения, такие как синдром Гийена–Барре; (4) менингоэнцефалит; (5) психоневрологические осложнения (психоз и расстройства настроения). С точки зрения патогенеза неврологические нарушения при COVID-19 могут быть обусловлены нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2, цитокиновым штормом, гипоксемией, нарушением гомеостаза, а также их комбинированным воздействием. COVID-19 неблагоприятно влияет на течение и прогноз хронических неврологических нарушений у коморбидных пациентов. Обзор подчёркивает необходимость бдительности в отношении ранних неврологических осложнений у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 и другими коронавирусами, особенно в связи с тем, что некоторые осложнения неврологического характера могут предшествовать респираторным проявлениям.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, неврологические проявления, неврологические расстройства, нейротропность, нейроинвазия.

Для цитирования: Алиева М.Б., Сапарбаев С.С., Аяганов Д.Н., Курмангазин М.С., Туйчибаева Н.М. Неврологические аспекты COVID-19. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 877–886. DOI: 10.17816/KMJ2021-877.

Neurological aspects of COVID-19

M.B. Aliyeva¹, S.S. Saparbayev¹, D.N. Ayaganov¹, M.S. Kurmangazin¹, N.M. Tuychibaeva²

¹West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Kazakhstan;

²Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Abstract

The coronavirus disease COVID-19 began to spread worldwide in December 2019 from the city of Wuhan (China). COVID-19 is often accompanied by fever, hypoxemic respiratory failure and systemic complications (for example, gastrointestinal, renal, cardiac, neurological, and hepatic lesions), thrombotic phenomena. Central nervous system damage is caused by the primary effect on it, direct neuroinvasion of the virus, and more often by secondary effect due to systemic hyperinflammation. Neurological manifestations include fatigue, headache, insomnia, and olfactory/taste disorders. Neurological manifestations and complications of COVID-19 are diverse: (1) cerebral circulatory disorders, including ischemic stroke and macro/microhemorrhages; (2) encephalopathy; (3) para/postinfectious autoimmune complications, such as Guillain–Barre syndrome; (4) meningoencephalitis; (5) neuropsychiatric complications (psychosis and mood disorders). In terms of pathogenesis, neurological disorders in COVID-19 can be

caused by neurotropicity and neurovirulence of SARS-CoV-2, cytokine storm, hypoxemia, homeostasis disorders, as well as their combined effects. COVID-19 adversely affects the course and prognosis of chronic neurological disorders in comorbid patients. The review highlights the need for vigilance to early neurological complications in patients infected with SARS-CoV-2 and other coronaviruses, especially since some neurological complications may precede respiratory manifestations.

Keywords: SARS-CoV-2, coronavirus infection, neurological manifestations, neurological disorders, neurotropicity, neuroinvasion.

For citation: Aliyeva M.B., Saparbayev S.S., Ayaganov D.N., Kurmangazin M.S., Tuychibaeva N.M. Neurological aspects of COVID-19. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 877–886. DOI: 10.17816/KMJ2021-877.

Эпидемия COVID-19 уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. В декабре 2019 г. в Китае, в городе Ухани, столице провинции Хубэй, произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с такими клиническими проявлениями, как лихорадка, сухой кашель, одышка и пневмония [1, 2]. 30 января 2020 г. вспышка была определена как чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, имеющая международное значение [3, 4]. 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила новой коронавирусной инфекции официальное название — COVID-19 (от англ. COronaVIrus Disease-2019). 11 марта 2020 г. ВОЗ официально объявила COVID-19 глобальной пандемией, которая стала 11-й в XX–XXI веках [5–9].

С целью описать и систематизировать спектр неврологических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией, нами проанализировано пять баз данных научных исследований (Pub Med, Scopus, Web of Science, Medline, eLibrary) где найдено 15 887 публикаций за период с декабря 2019 г. по май 2021 г. В публикациях обращено внимание на спектр ранних и отдалённых осложнений при COVID-19 с акцентом на неврологические проявления.

С начала XXI века в разных странах мира периодически появляются новые штаммы коронавирусов. В 2002 г. был выявлен тяжёлый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом SARS-CoV. В 2012 г. был впервые выявлен коронавирус MERS-CoV, который также приводил к возникновению респираторного синдрома [10].

SARS-CoV-2 проникают через мембрану клетки в местах, где находятся трансмембранные рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2), и получают доступ к клетке-хозяину [11–13]. Однако различные штаммы коронавирусов используют разные рецепторы хозяина через разные домены связывания рецепторов. Рецептор АПФ2 высоко экспрессируется в клетках альвеолярного эпителия, слизистой оболочки полости рта, сердца, почек,

лимфоидных органов, семенников, кишечника, мочевыводящих путей и головного мозга [14].

SARS-CoV-2 может расщеплять свой S-белок трансмембранной протеазой клетки-хозяина серином 2 (TMPRSS2) [15]. Однако распределение TMPRSS2 ограничено в клетках предстательной железы, респираторного эпителия, в слюнных железах, почках, печени, желудке, тонкой и толстой кишке [16, 17]. TMPRSS2 регулируется андрогенами, что может объяснить более высокую восприимчивость мужчин к тяжёлым формам COVID-19.

Протеаза TMPRSS4 и катепсин L также способствуют инфицированию энтероцитов тонкой кишки человека и клеток 293/hACE2 [18]. Следовательно, тканевые паттерны экспрессии TMPRSS2, TMPRSS4 и катепсина L становятся ещё одним решающим фактором, определяющим тропность вируса.

Для проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 может использовать и другие белки-мишени. Предполагают, что пептидазы ANPEP, DPP4, ENPEP являются рецепторами для коронавирусов [19]. Кроме того, SARS-CoV-2 может инфицировать иммунные клетки путём рецептор-зависимого слияния S-белка вируса с мембраной клетки-хозяина и приводить к их апоптозу [20–22].

SARS-CoV-2 чаще инфицирует пожилых людей по сравнению с другими вирусами этого семейства [23–25]. Смертность от COVID-19 высока в группах пожилых (старше 70 лет) и людей с хроническими заболеваниями. У детей до 16 лет тяжёлая форма COVID-19 сопровождается мультисистемным воспалительным синдромом, что может и определять исход. В отдельных случаях неврологические осложнения протекают в менее тяжёлой форме [26, 27]. Показатель регистрируемой заболеваемости и смертности в группах в возрасте 25–49 лет снижается, но вместе с тем отмечена повышенная избыточная смертность в возрастных группах от 45 до 64 лет [28].

Многочисленные исследования показали, что вирус вызывает необратимые повреждения

многих органов, особенно лёгких, вызывая дыхательную недостаточность. Однако следует задуматься: дыхательная недостаточность вызвана поражением центра дыхания в продолговатом мозге или лёгочной патологией? До сих пор остаётся открытым вопрос, в какой степени SARS-CoV-2 повреждает центральную нервную систему (ЦНС), и связаны ли неврологические симптомы с вторичными механизмами [29]. Дискутабелен вопрос, является ли SARS-CoV-2 нейротропным и способствует ли он постинфекционным неврологическим осложнениям.

Неврологические проявления, наблюдаемые у людей с COVID-19, и выделение других коронавирусов человека из неврологических образцов поддерживают идею о возможной нейротропности вируса [30–32]. На сегодняшний день точные механизмы проникновения вируса в ЦНС до конца не изучены, однако учёные предполагают, что вирус может попадать по ретроградному пути, то есть по черепным нервам (обонятельному, тройничному, блуждающему), а затем с помощью механизма трансинаптического переноса проникать в ткань ЦНС [33, 34].

Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 через пластинку решетчатой кости может привести к поражению головного мозга. В этой связи стоит отметить, что обонятельная луковица — единственная часть ЦНС, не защищённая твёрдой мозговой оболочкой [35]. Есть данные, что SARS-CoV-2 достигает ствола мозга через блуждающий нерв и вызывает поражение его ядра, где находятся центры контроля дыхания и сердечной деятельности, это в свою очередь усугубляет поражение, вызванное первичной инфекцией в лёгких [36].

Эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) также могут быть возможным путём нейроинвазии [37, 38]. Существует два возможных механизма через ГЭБ: первый — инфицирование и перенос вируса в эндотелиальные клетки сосудов, второй — инфицирование лейкоцитов, которые проходят через ГЭБ, и называют это явление механизмом «тройного коня».

Попадая в кровоток, SARS-CoV-2 может связываться с рецепторами АПФ2 эндотелия [39, 40] и разрушать ГЭБ, вызывая отёк, внутричерепную гипертензию и/или проникновение вируса в ЦНС. Впервые наличие гена вируса SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости было идентифицировано у больного с COVID-19 и неврологическими расстройствами 4 марта 2020 г. исследователями из пекинской больницы Дитан (Китай) [41].

Таким образом, в головном мозге рецепторы АПФ2 широко экспрессируются во многих его отделах: дорсальном комплексе блуждающего нерва (одиночное ядро, постремная область и дорсальное моторное ядро блуждающего нерва), стволе мозга, особенно в одиночном ядре, а также в базальных ганглиях, в ядре одиночного пути, паравентрикулярном ядре в сером веществе, чёрной субстанции, задней поясной коре и обонятельной луковице [42]. Таким образом, можно полагать, что мозг более уязвимым для инфекции COVID-19.

Респираторный дистресс, возникающий во время инфекции, вызванной SARS-CoV-2, может быть вызван нарушением работы кардиореспираторного центра ствола мозга. Многие люди с COVID-19 имеют неспецифические неврологические симптомы, такие как головокружение, тошнота, рвота и головная боль, даже если лабораторные исследования не позволяют выявить клинические симптомы поражения нервной системы [43]. Эти неспецифические неврологические симптомы могут отражать нейротоксический эффект гипоксемии и цитокинового шторма, наблюдаемый у пациентов с тяжёлой формой COVID-19.

Первое опубликованное ретроспективное когортное исследование учёных Ling Mao и соавт. из г. Ухань показало, что в выборке из 214 пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19 36% имели неврологические осложнения. Ling Mao и соавт. совершили важное открытие, показав, что у 78–88% больных с тяжёлой формой COVID-19 есть признаки более серьёзного поражения ЦНС в виде нарушения сознания и цереброваскулярных расстройств, гипогевзии и гипосмии, чем у пациентов с лёгкой формой заболевания [44].

В другом более позднем отчёте L. Mao у трети пациентов с COVID-19 были зарегистрированы неспецифические неврологические проявления, включая головокружение (16,8%), головную боль (13,1%), потерю сознания (7,5%) и судороги (0,5%) [44].

Два систематических обзора и метаанализа китайских учёных показали, что головная боль и головокружение бывают одними из наиболее частых неврологических симптомов у пациентов с COVID-19, также у них есть другие черепные симптомы и аносмия/агевзия. Интересно, что головная боль может возникать как во время заболевания, так и после выздоровления. Головная боль возможна даже при отсутствии лихорадки, проявления включают мигрень, головную боль напряжения и кластерную головную боль.

Интерес представляет исследование, в котором отмечено, что у больных COVID-19 с желудочно-кишечными симптомами частота головных болей в дебюте заболевания была выше, чем у пациентов без желудочно-кишечных нарушений. По мнению авторов, выявленная особенность обусловлена более высоким уровнем лихорадки и более выраженными электролитными нарушениями у больных с желудочно-кишечными проявлениями [45].

В исследовании, проведённом в Испании [46], выявлены различные виды головных болей. В него были включены 112 пациентов с COVID-19, изучаемые группы были разделены на несколько когорт на основании вида головных болей. У большинства пациентов головная боль была лёгкая/умеренная, в то время как у четверти, особенно у женщин и молодых людей, присутствовала сильная «мигреноподобная» головная боль без указаний на наличие мигрени или головных болей напряжения, других неврологических нарушений в анамнезе. Многие пациенты отмечали устойчивость боли к обычным анальгетикам или высокую частоту рецидивов головной боли на фоне активной фазы COVID-19. Пациенты же, страдавшие мигренью до развития COVID-19, описывали иной, отличающийся от мигрени характер головной боли при инфекционном поражении, но так же, как при мигрени, отмечали наличие выраженных симптомов фоно- и фотобии [47].

Первым фактором, приводящим к возникновению головных болей при COVID-19, может быть прямое внедрение вируса в окончания тройничного нерва в носовой полости и непосредственное их повреждение. В исследовании доказано P.J. Goadsby и соавт., что ангиотензин II повышает уровень циркулирующего в крови CGRP — ключевого нейропептида при мигрени, провоцирующего возникновение головной боли, а его антагонисты эффективны при лечении мигрени [48].

Следующий механизм — сосудистый фактор, который играет значительную роль при повышенном тромбообразовании, особенно при тяжёлом течении заболевания и полиорганной недостаточности [49, 50]. Микротромбозы также могут приводить к повреждению, раздражению чувствительных нервных окончаний и возникновению болевого синдрома.

Воздействие вируса SARS-CoV-2 приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов (таких, как интерлейкин-1 β , ядерный фактор κ B, простагландин E2 и оксид азота) и цитокинов, которые повышают чувстви-

тельность ноцицептивных рецепторов к медиаторам боли (гистамин и брадикинин) [51].

Следует отметить, что степень выраженности воспаления и гипоксии, коррелирующая с тяжестью заболевания, тоже играет важную роль в интенсивности головной боли [52]. Постоянная головная боль часто представляет собой продромальный, трудно поддающийся лечению симптом COVID-19, по поводу которого пациенты могут обратиться за медицинской помощью [53].

Существует вероятность того, что COVID-19 в качестве триггера головной боли может вызывать возникновение хронического болевого расстройства, такого как ежедневная персистирующая головная боль. Однако мы знаем, что для полной оценки стойкости головной боли эти пациенты должны находиться под наблюдением не менее 3 мес. У значительного числа пациентов без головной боли в анамнезе головная боль сохраняется более 6 нед даже после исчезновения других симптомов COVID-19 [54].

Внезапная anosmia — один из первых и значимых симптомов COVID-19, но она не сопровождается отёком слизистой оболочки носа или ринитом. Более того, внезапная потеря обоняния может наступать при хорошем самочувствии и благополучном течении заболевания [55]. Наряду с указанными формами расстройства обоняния могут проявляться в виде иллюзий, искажённого восприятия, обонятельных галлюцинаций (паросмии — 32,4%, фантомии — 12,6%) [56, 57]. Американская академия отоларингологии и Британская ассоциация оториноларингологии рекомендуют добавить эти симптомы в список первичного скрининга на COVID-19 [58].

Учёными из США было установлено, что частота потери вкуса и обоняния была выше в группе COVID-19-положительных случаев по сравнению с отрицательной группой (anosmia/нарушение обоняния — 68% против 16%, потеря вкуса — 71% против 17%). При этом указано, что большинство пациентов в этом исследовании были амбулаторными и не нуждались в госпитализации [59]. Авторы предположили, что, вероятно, у амбулаторных пациентов SARS-CoV-2 распространяется трансназально в отличие от тяжелобольных пациентов, у которых распространение вируса, наиболее вероятно, было лёгочное.

Учёные предполагают, что SARS-CoV-2 не может напрямую проникать в обонятельные сенсорные нейроны, но вместо этого может воздействовать на стентакулярные клетки, клетки слизистой оболочки, клетки Боуме-

на и обонятельные стволые клетки. Также приводят данные, что SARS-CoV-2 способен вызвать цитокиновый шторм в обонятельной системе и усиленный иммунологический ответ. Высвобождение цитокинов может способствовать повреждению обонятельных сенсорных нейронов [60, 61].

SARS-CoV-2 достигает головного мозга, если вирус сначала проникает в клетки обонятельного эпителия с высоким уровнем экспрессии АПФ2, а затем переходит к зрелым нейрональным клеткам с низким уровнем экспрессии АПФ2, откуда затем транспортируется по обонятельным аксонам в мозг.

И всё же для объяснения аносмии предложено несколько гипотез. Одни авторы считают, что аносмия каким-то образом связана с воспалением обонятельных нервов, а не с повреждением структуры рецепторов, другие авторы считают её результатом повреждения нервов или воспаления обонятельных нервов, что требует дальнейших исследований [62].

У некоторых пациентов в неврологическом статусе обращал на себя внимание симптом агевзии/гипогевзии. На основании опроса выделяют несколько клинических форм — агевзию (1,4–5,6%), гипогевзию (47,5%) и дисгевзию (21,1%). Ветви лицевого нерва, за исключением *n. lingualis*, обеспечивающего восприятие солёного, кислого, горького, сладкого на передних двух третях языка, остаются интактными. «Мишенью» коронавирусов становятся: (а) хеморецепторы сосочков языка, эпителиальные клетки слизистых оболочек полости рта, глотки; (б) афферентные нервные волокна краниальных нервов; (в) при виремии и ретроградном распространении — кора височной доли, ствол мозга [63]. Возникшие на стадии инициации апоптоза нарушения обоняния и вкуса у большей части больных обратимы [64].

На поздних стадиях заболевания и чаще у пациентов с тяжёлой дыхательной недостаточностью возможно острое нарушение мозгового кровообращения. У пациентов с инсультом риск смерти от COVID-19 увеличивается в 3 раза [65]. Интересно, что некоторые пациенты с COVID-19 поступали в стационар с гемиплегией и без респираторных симптомов в анамнезе. В исследовании Avula и соавт. сообщают, что у 4 пациентов с положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) симптомы инсульта дебютировали [66].

Более того, F. Al Saiegh и соавт., B. Neumann и соавт. представили 2 случая с подтверждённой инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в которых были сопутствующие неврологические

симптомы инсульта, но при этом отрицательные результаты анализа спинномозговой жидкости. В первом случае 31-летний мужчина без сопутствующих заболеваний в анамнезе поступил с субарахноидальным кровоизлиянием, а позже был получен положительный результат ПЦР из носоглотки на COVID-19. Во втором случае поступила 62-летняя женщина с геморрагическим инсультом без каких-либо симптомов COVID-19 и положительным результатом ПЦР из носоглотки [67, 68].

Гемиплегия как результат инсульта, возникший на фоне COVID-19, в большей степени возникала у пожилых пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, чем у больных среднего возраста. Это указывает на то обстоятельство, что COVID-19 и инсульт имеют схожие факторы риска.

В исследовании Goldberg и соавт., Larson и соавт. в Нью-Йорке [69, 70] сообщают о случаях ишемического инсульта у пациентов 33 и 37 лет с лёгким течением COVID-19, ранее не имевших в анамнезе острую цереброваскулярную патологию. Эти случаи подчёркивают возможность возникновения коморбидности между COVID-19 и инсультом.

Основу патогенеза воздействия вируса SARS-CoV-2 на клетки организма составляет цитокиновый шторм, при котором значительно увеличивается уровень провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины-1 и -6. Rostami и Mansouritorghabeh приводят данные, что у пациентов с COVID-19 может развиться тяжёлая коагулопатия, определяемая как «коагулопатия, связанная с COVID-19» [71].

Установлена связь многоочагового поражения головного мозга с коагулопатией и антифосфолипидными антителами (к кардиолипину, β_2 -гликопротеину I, иммуноглобулинам А и G) [72]. В отчётах, приведённых Y. Zhang и соавт. из Китая, описаны пациенты с COVID-19, у которых развились множественные двусторонние ишемические инфаркты головного мозга. У них отмечено наличие антифосфолипидных антител и гематологических показателей, свидетельствовавших о приобретённой тромбофилии [65].

Некоторые тяжелобольные пациенты с COVID-19 имеют значительную тенденцию к образованию сгустков. В таких случаях приём антикоагулянтов, по-видимому, связан с лучшим прогнозом у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 из-за снижения риска венозной тромбоэмболии [73]. Снижение активированного частичного тромбопластинового времени крови, увеличение протромбиново-

го индекса, значительное возрастание уровня D-димера, фибрина — наиболее значимого маркера локального и системного тромбоза, всё это свидетельствует о наличии гиперкоагуляции.

При геморрагическом инсульте, первостепенное значение отводят нарушениям гемостаза, проницаемости ГЭБ при воспалительной васкулопатии и неконтролируемой артериальной гипертензии. Учёные из Ирана предполагают, что дисфункция рецепторов ангиотензина II из-за инвазии SARS-CoV-2 может привести к нарушению регуляции воды и натрия, что приведёт к разрыву артериальной стенки [74]. Рецепторы АПФ2 регулируют артериальное давление, и, согласно исследованиям, спайковый белок SARS-CoV-2 может взаимодействовать с рецепторами АПФ2, что приводит к повышению артериального давления и увеличению риска кровоизлияния в мозг [75].

S. Elgamasy и соавт. описывают несколько случаев повторяющихся транзиторных генерализованных тонико-клонических судорожных приступов у пациентов с COVID-19, не имевших в анамнезе эпилептических припадков или отягощённой наследственности. Частота данного осложнения при COVID-19 не превышает 10% [76].

Предложено несколько гипотез для объяснения эпилепсии, связанной с COVID-19. Во-первых, это выброс воспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли α , которые могут запускать гипертормозимость нейронов через активацию рецепторов глутамата, приводящую к эпизодическим припадкам [77]. Во-вторых, это структурно-функциональная дезорганизация вследствие нейровоспаления, энцефалита, гипоксемии, гипокальциемии [78]. В-третьих, нарушение регуляции ренин-ангиотензиновой системы в головном мозге приводит к развитию судорог и эпилепсии, когда происходит гиперактивация передачи сигналов ангиотензин II/рецептор ангиотензина I в астроцитах и микроглии [79].

На сегодняшний день, по данным литературы, связь миалгии и SARS-CoV-2 всё ещё неизвестна и остаётся предметом дискуссий [80]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, отмечены следующие виды миалгии: критическая миопатия, острая квадриплегическая миопатия, миопатия толстых нитей и некротическая миопатия. Критическая миопатия, как правило, представляет собой ненекротическую диффузную миопатию с ассоциированной жировой дегенерацией мышечных волокон, атрофией волокон и фиброзом, и она может быть предшественницей острой некротической миопатии. Она отличается обширным мионекрозом

с вакуолизацией и фагоцитозом мышечных волокон и связана с полиорганной дисфункцией.

В американском исследовании G. Lipri и соавт. сообщают о 2 случаях рабдомиолиза с уровнем креатинфосфокиназы $>11\,000$ ЕД/л у пациентов с COVID-19, что может косвенно указывать на некротический аутоиммунный миозит, вызванный SARS-CoV-2. Первый случай — мужчина в возрасте 88 лет из Нью-Йорка с острой болезненной двусторонней слабостью проксимальных нижних конечностей и гиперкреатинкиназемией (13 581 ЕД/л). Второй случай — мужчина 60 лет из г. Ухани с 6-дневной COVID-положительной пневмонией и лихорадкой, у которого через 7 дней, несмотря на улучшение его клинического состояния, развилась болезненная проксимальная мышечная слабость с гиперкреатинкиназемией (11 842 ЕД/л) и повышенный уровень С-реактивного белка.

G. Lipri и соавт. пришли к выводу, что повышенные уровни лактатдегидрогеназы и креатинкиназы возможны у пациентов с тяжёлым течением COVID-19. Тяжёлый рабдомиолиз может быть редким поздним осложнением, связанным с COVID-19, а также серьёзными повреждениями печени и почек [81]. У тяжёлых больных развивается слабость из-за атрофии мышечных волокон и/или критической болезненной миопатии (и/или полиневропатии).

H. El Otmani и соавт. предполагают, что миалгия не обязательно должна сопутствовать тяжёлому течению COVID-19, поэтому её присутствие не может служить надёжным прогностическим фактором для тяжёлого заболевания COVID-19 [82].

Синдрому Гийена–Барре (СГБ) в 70% случаев может предшествовать вирусное заболевание (<3 нед) [83]. Есть доказательства того, что S-белок вируса SARS-CoV-2 может связываться с гликопротеином и ганглиозидами, содержащими сialовую кислоту, на поверхности клеток, увеличивая его вирусную передачу. Возможно, что при СГБ способна возникать перекрёстная реактивность между эпитопами внутри ганглиозидов, несущих S-белок SARS-CoV-2, и гликолипидами поверхностных периферических нервов. Антитела, вырабатываемые иммунной системой для борьбы с вирусом, перекрёстно реагируют и связываются с компонентами периферической нервной системы, вызывая арефлексию [84].

Предполагают, что СГБ — симптом нового коронавируса, но спорных вопросов остаётся ещё много. Клиническая картина COVID-19 включает множество неврологических проявлений различной степени тяжести. Описываемое

в литературе «постинфекционное» проявление между инфицированием основным возбудителем болезни и развитием неврологических осложнений — классический фенотип СГБ [85].

Инфекционный агент при рассеянном склерозе играет пусковую роль у генетически предрасположенных людей [86]. Критическим состоянием в патогенезе рассеянного склероза становится инфильтрация аутореактивными CD4⁺-Т-лимфоцитами ЦНС после активации на периферии. Оценка провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1 β , -6 и -8), цитокинов Th1 (интерферон γ , фактор некроза опухоли α , интерлейкины-2 и -12) и цитокинов Th2 (интерлейкины-4, -5 и -10) в сыворотке крови пациентов с SARS в течение 2 дней после поступления в больницу показали значительное повышение уровня интерлейкинов-12, -6, -8, -10 и интерферона γ [87].

Также Sonag и соавт. показали, что интерферон γ способствует трансэндотелиальной миграции CD4⁺-Т-клеток с апикальной на базальную сторону эндотелиального монослоя. Эти данные демонстрируют, что интерферон γ , продуцируемый в ответ на инфекцию и воспаление, может способствовать разрушению ГЭБ и миграции CD4⁺-Т-клеток в мозг.

Высвобождение компонентов миелина также может спровоцировать аутоиммунную атаку. Инфекция или активация астроцитов и микроглии способна привести к высвобождению медиаторов воспаления, которые могут повредить олигодендроциты, тем самым усугубляя патологию. Эти данные важны, поскольку распад ГЭБ при COVID-19 предшествует развитию новых очагов рассеянного склероза [88].

Таким образом, повреждение эндотелиальных клеток, вызванное инфицированием SARS-CoV-2, приводит к нарушению целостности ГЭБ, способствуя прогрессированию рассеянного склероза.

С каждым днём растёт количество публикаций о связи COVID-19 со значительными неврологическими осложнениями как в остром периоде, так и после него. Однако из-за короткой продолжительности наблюдения за пациентами до настоящего времени неясно, будет ли эта инфекция связана с более долгосрочными неврологическими последствиями. Крайне важно проводить скрининг переболевших пациентов для контроля любых долгосрочных неврологических последствий. На сегодняшний день необходимо больше данных для установления распространённости краткосрочных и долгосрочных последствий неврологических нарушений.

Участие авторов. М.Б.А. и Д.Н.А. — написание текста; С.С.С. — дизайн статьи; М.С.К. и Н.М.Т. — редактирование; А.И.М. — сбор материала.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., Hu Y., Tao Z.W., Tian J.H., Pei Y.Y., Yuan M.L., Zhang Y.L., Dai F.H., Liu Y., Wang Q.M., Zheng J.J., Xu L., Holmes E.C., Zhang Y.Z. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579 (7798): 265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
2. Покровский В.И., Киселёв О.И., Назаров П.Г. SARS: тяжёлый острый респираторный синдром. Новый вирус, новая болезнь. *Цитокины и воспаление*. 2003; 2 (2): 42–51. [Pokrovsky V.I., Kiselev O.I., Nazarov P.G. SARS: severe acute respiratory syndrome. New virus, new disease. *Tsitokiny i vospalenie*. 2003; 2 (2): 42–51. (In Russ.)]
3. Всемирная организация здравоохранения. Вспышка вируса 2019-нCoV объявлена чрезвычайной ситуацией, имеющей международное значение. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/01/2019-ncov-outbreak-is-an-emergency-of-international-concern> (дата обращения: 31.01.2020). [World Health Organization. 2019-nCoV virus outbreak declared an international emergency. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/01/2019-ncov-outbreak-is-an-emergency-of-international-concern> (access date: 31.01.2020). (In Russ.)]
4. World Health Organization (WHO). *Pneumonia of unknown cause — China 2020*. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en> (access date: 15.04.2020).
5. Rodriguez-Morales A.J., Sánchez-Duque J.A., Hernández Botero S., Pérez-Díaz C.E., Villamil-Gómez W.E., Méndez C.A., Verbanaz S., Cimerman S., Rodriguez-Enciso H.D., Escalera-Antezana J.P., Balbin-Ramón G.J., Arteaga-Livias K., Cvetkovic-Vega A., Orduna T., Savio-Larrea E., Paniz-Mondolfi A.; LANCVID-19. Preparation and control of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Latin America. *Acta Med. Peru*. 2020; 37 (1): 3–7. (In Spanish) DOI: 10.35663/amp.2020.371.909.
6. Sánchez-Duque J.A., Arce-Villalobos L.R., Rodríguez-Morales A.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Latin America: Role of primary care in preparedness and response. *Aten Primaria*. 2020; 52: 369–372. (In Spanish) DOI: 10.1016/j.aprim.2020.04.001.
7. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Jinlin Wang, Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Yahua Hu, Peng P., Jianming Wang, Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *J. Emerg. Med.* 2020; 58 (4): 711–712. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004.
8. Всемирная организация здравоохранения. *Хронология ВОЗ — COVID-19*. <https://www.who.int/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline%2D%2D-COVID-19> (дата обращения: 27.04.2020). [World Health Organization]

tion. *WHO Timeline — COVID-19*. <https://www.who.int/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline%2D%2D-COVID-19> (access date: 27.04.2020). (In Russ.)]

9. Всемирная организация здравоохранения. *ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата обращения: 12.03.2020). [*World Health Organization. WHO announced the start of the COVID-19 pandemic*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (access date: 12.03.2020). (In Russ.)]

10. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., El Jammal T., Walzer T., François B., Sève P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (7): 102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567

11. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

12. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chemical Neurosci.* 2020; 11 (7): 995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.

13. Golota A.S., Kamilova T.A., Shneider O.V., Vologzhanin D.A., Sherbak S.G. Pathogenesis of the initial stages of severe COVID-19. *J. Clin. Pract.* 2021; 12 (2): 83–102. DOI: 10.17816/clinpract71351.

14. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020; 14 (2): 185–192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.

15. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

16. Zang R., Gomez Castro M.F., McCune B.T., Zeng Q., Rothlauf P.W., Sonnek N.M., Liu Z., Brulois K.F., Wang X., Greenberg H.B., Diamond M.S., Ciorba M.A., Whelan S.P.J., Ding S. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (47): eabc3582. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc3582.

17. Lin B., Ferguson C., White J.T., Wang S., Vessella R., True L.D., Hood L., Nelson P.S. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res.* 1999; 59 (17): 4180–4184. PMID: 10485450.

18. Bertram S., Dijkman R., Habjan M., Heurich A., Gierer S., Glowacka I., Welsch K., Winkler M., Schneider H., Hofmann-Winkler H., Thiel V., Pöhlmann S. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J. Virol.* 2013; 87 (11): 6150–6160. DOI: 10.1128/JVI.03372-12.

19. Vanarsdall A.L., Pritchard S.R., Wisner T.W. CD147 Promotes entry of pentamer-expressing human cytomegalovirus into epithelial and endothelial cells. *mBio.* 2018; 9 (3): 781–800. DOI: 10.1128/mBio.00781-18.

20. Wu C., Ye D., Mullick A.E., Le Z., Jan Danser A.H., Daugherty A., Lu H.S. Effects of renin-angioten-

sin inhibition on ACE2 and TMPRSS2 expression: insights into COVID-19. *bioRxiv.* 2020; 2020.06.08.137331. DOI: 10.1101/2020.06.08.137331.

21. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (4): 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685.

22. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T., Zhou Q., Twerenbold R., Haaf P., Widmer A.F., Osswald S. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur. Heart J.* 2020; 41 (19): 1801–1803. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa235.

23. Wevers B.A., van der Hoek L. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis. *Future Virol.* 2010; 5 (2): 145–161. DOI: 10.2217/fvl.10.4.

24. Rabi F.A., Al Zoubi M.S., Kasasbeh G.A., Salameh D.M., Al Nasser A.D. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far. *Pathogens.* 2020; 9 (3): E231. DOI: 10.3390/pathogens9030231.

25. Yu F., Du L., Ojcius D.M., Pan C., Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect.* 2020; 22 (2): 74–79. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.01.003.

26. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr.* 2020; 87: 281–286. DOI: 10.1007/s12098-020-03263-6.

27. Xiong W., Mu J., Guo J., Lu L., Liu D., Luo J., Li N., Liu J., Yang D., Gao H., Zhang Y., Lin M., Shen S., Zhang H., Chen L., Wang G., Luo F., Li W., Chen S., He L., Sander J.W., Zhou D. New onset neurologic events in people with COVID-19 infection in three regions in China. *Neurology.* 2020; 95 (11): e1479–e1487. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010034.

28. *Еженедельный бюллетень по эпиднадзору за COVID19 Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) и Европейского регионального бюро ВОЗ*. <https://worldhealthorg.shinyapps.io/euro-covid19/> (дата обращения: 09.05.2021). [*Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Weekly COVID-19 Surveillance Bulletin*. <https://worldhealthorg.shinyapps.io/euro-covid19/> (access date: 09.05.2021).]

29. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.W.K.; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in Children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (17): 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.

30. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Zh., Tong Sh. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020; 145 (6): 712–713. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.

31. Bender S.J., Phillips J.M., Scott E.P., Weiss S.R. Murine coronavirus receptors are differentially expressed in the central nervous system and play virus strain-dependent roles in neuronal spread. *J. Virol.* 2010; 84 (21): 11 030–11 044. DOI: 10.1128/jvi.02688-09.

32. Kakodkar P., Kaka N., Baig M.N. A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020; 12 (4): e7560. DOI: 10.7759/cureus.7560.

33. Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z., Xie Y., Zhang R., Jiang S., Lu L. Retracted article: SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17 (8): 894. DOI: 10.1038/s41423-020-0424-9.

34. Delmas B., Laude H. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J. Virol.* 1990; 64: 5367–5375. DOI: 10.1128/JVI.64.11.5367-5375.1990.
35. Heidari F., Karimi E., Firouzifar M., Khamushian P., Ansari R., Mohammadi Ardehali M., Heidari F. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology.* 2020; 58 (3): 302–303. DOI: 10.4193/Rhin20.140.
36. Soler Z.M., Patel Z.M., Turner J.H., Holbrook E.H. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 814–820. DOI: 10.1002/alr.22578.
37. Li J., Gao J., Xu Y.P., Zhou T.L., Jin Y.Y., Lou J.N. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus receptors, ACE2 and CD209L in different organ derived microvascular endothelial cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007; 87 (12): 833–837. (In Chinese.) PMID: 17565868.
38. Steardo L., Zorec R., Verkhatsky A. Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol.* 2020; 229 (3): e13473. DOI: 10.1111/apha.13473.
39. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 34–39. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
40. Montalvan V., Lee J., Bueso T., De Toledo J., Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 194: 105921. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105921.
41. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednický J., Sordillo E.M., Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 699–702. DOI: 10.1002/jmv.25915.
42. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of Ace2 protein, the functional receptor for Sars coronavirus. A first step in understanding Sars pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
43. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728.
44. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
45. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M., Hao S.R., Jia H.Y., Cai H., Zhang X.L., Yu G.D., Xu K.J., Wang X.Y., Gu J.Q., Zhang S.Y., Ye C.Y., Jin C.L., Lu Y.F., Yu X., Yu X.P., Huang J.R., Xu K.L., Ni Q., Yu C.B., Zhu B., Li Y.T., Liu J., Zhao H., Zhang X., Yu L., Guo Y.Z., Su J.W., Tao J.J., Lang G.J., Wu X.X., Wu W.R., Qv T.T., Xiang D.R., Yi P., Shi D., Chen Y., Ren Y., Qiu Y.Q., Li L.J., Sheng J., Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69 (6): 1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
46. Porta-Etessam J., Matías-Guiu J.A., González-García N., Gómez Iglesias P., Santos-Bueso E., Arriola-Villalobos P., García-Azorín D., Matías-Guiu J. Spectrum of headaches associated with SARS-CoV-2 infection: Study of healthcare professionals. *Headache.* 2020; 60 (8): 1697–1704. DOI: 10.1111/head.13902.
47. Imboden H., Patil J., Nussberger J., Nicoud F., Hess B., Ahmed N., Schaffner T., Wellner M., Müller D., Inagami T., Senbonmatsu T., Pavel J., Saavedra J.M. Endogenous angiotensinergic system in neurons of rat and human trigeminal ganglia. *Regulatory Peptides.* 2009; 154 (1–3): 23–31. DOI: 10.1016/j.regpep.2009.02.002.
48. Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M., Hoffmann J., Schankin C., Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol. Rev.* 2017; 97 (2): 553–622. DOI: 10.1152/physrev.00034.2015.
49. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Mocha H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10 234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
50. Li Y., Wang M., Zhou Y., Chang J. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Lancet.* 2020; 5 (3): 279–284. DOI: 10.1136/svn-2020-000431.
51. Edvinsson L., Haanes K.A., Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nature Reviews. Neurology.* 2019; 15 (8): 483–490. DOI: 10.1038/s41582-019-0216-y.
52. Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н., Холин А.А. Головная боль и другие неврологические симптомы в структуре клинической картины новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Нервные болезни.* 2020; (2): 60–68. [Nesterovsky Yu.E. Zavadenko N.N., Kholin A.A. Headache and other neurological symptoms as clinical manifestations of novel coronavirus infection (COVID-19). *Nervnye bolezni.* 2020; (2): 60–68. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12181.
53. Bolay H., Gül A., Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache.* 2020; 60 (7): 1415–1421. DOI: 10.1111/head.13856.
54. Ong J.J.Y., Bharatendu C., Goh Y., Tang J.Z.Y., Sooi K.W.X., Tan Y.L., Tan B.Y.Q., Teoh H.L., Ong S.T., Allen D.M., Sharma V.K. Headaches associated with personal protective equipment — A cross-sectional study among frontline healthcare workers during COVID-19. *Headache.* 2020; 60: 864–877. DOI: 10.1111/head.13811.
55. Gane S.B., Kelly C., Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology.* 2020; 58 (3): 299–301. DOI: 10.4193/Rhin20.114.
56. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (8): 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-06024-5.
57. Bagheri S.H., Asghari A., Farhadi M., Shamshiri A.R., Kabir A., Kamrava S.K., Jaleesi M., Mohebbi A., Alizadeh R., Honarmand A.A., Ghalehbaghi B., Salimi A., Dehghani Firouzabadi F. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med. J. Islam Repub. Iran.* 2020; 34: 62. DOI: 10.34171/mjiri.34.62.
58. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., Cassell M., Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J. Virol.* 2008; 82: 7264–7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08.
59. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., De-Conde A.S. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symp-

- toms. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 806–813. DOI: 10.1002/alr.22579.
60. Vaira L.A., Salzano G., Fois A.G., Piombino P., De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (9): 1103–1104. DOI: 10.1002/alr.22593.
61. Trejo Gabriel Y., Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurología.* 2020; 35: 318–322. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.04.013.
62. Yao L., Yi X., Pinto J.M., Yuan X., Guo Y., Liu Y., Wei Y. Olfactory cortex and olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious olfactory loss. *Brain Imaging Behav.* 2018; 12: 1355–1362. DOI: 10.1007/s11682-017-9807-7.
63. Morassi M., Bagatto D., Cobelli M., D'Agostini S., Gigli G.L., Bnà C., Vogrig A. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J. Neurol.* 2020; 267 (8): 2185–2192. DOI: 10.1007/s00415-020-09885-2.
64. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клин. практика.* 2020; 11 (2): 60–80. [Belopasov V.V., Yachou Y., Samoilova E.M., Baklaushev V.P. The nervous system damage in COVID-19. *Klinicheskaya pratika.* 2020; 11 (2): 60–80. (In Russ.)] DOI: 10.17816/clinpract34851.
65. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W., Chen H., Ding X., Zhao H., Zhang H., Wang C., Zhao J., Sun X., Tian R., Wu W., Wu D., Ma J., Chen Y., Zhang D., Xie J., Yan X., Zhou X., Liu Z., Wang J., Du B., Qin Y., Gao P., Qin X., Xu Y., Zhang W., Li T., Zhang F., Zhao Y., Li Y., Zhang S. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (17): e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575.
66. Avula A., Nalleballe K., Narula N., Sapozhnikov S., Dandu V., Toom S., Glaser A., Elsayegh D. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 115–119. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.
67. Al Saiegh F., Ghosh R., Leibold A., Avery M.B., Schmidt R.F., Theofanis T., Mouchtouris N., Philipp L., Peiper S.C., Wang Z.X. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020; 91 (8): 846–848. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323522.
68. Neumann B., Schmidbauer M.L., Dimitriadis K., Otto S., Knier B., Niesen W.D., Hosp J.A., Günther A., Lindemann S., Nagy G., Steinberg T., Linker R.A., Hemmer B., Bösel J., PANDEMIG and the IGNITE study groups. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. *J. Neurol. Sci.* 2020; 418: 117090. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117090.
69. Goldberg M.F., Goldberg M.F., Cerejo R., Tayal A.H. Cerebrovascular disease in COVID 19. *Am. J. Neuroradiol.* 2020; 41: 1170–1172. DOI: 10.3174/ajnr.A6588.
70. Larson A.S., Savastano L., Kadirvel R., Kallmes D.F., Hassan A.E., Brinjikji W. Coronavirus disease 2019 and the cerebrovascular-cardiovascular systems: what do we know so far. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9: e016793. DOI: 10.1161/JAHA.120.016793.
71. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev. Hematol.* 2020; 13: 1265–1275. DOI: 10.1080/17474086.2020.1831383.
72. Karimi N., Razavi S.R., Rouhani N. Frequent convulsive seizures in an adult patient with COVID-19: a case report. *Iran Red. Crescent Med. J.* 2020; 3 (22): 20200301. DOI: 10.5812/ircmj.10282821.
73. Chougar L., Mathon B., Weiss N., Degos V., Shor N. Atypical deep cerebral vein thrombosis with hemorrhagic venous infarction in a patient positive for COVID-19. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2020; 41 (8): 1377–1379. DOI: 10.3174/ajnr.A6642.
74. Yasri S., Wiwanikit V. COVID-19 and epilepsy. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2020; 23 (7): 43. DOI: 10.4103/aian.AIAN_254_20_22.
75. Liu D., Liu J., Yang D., Li N., Mu J., Guo J., Li W., Wang G., Gao H., Zhang Y., Lin M., Chen L., Shen S., Zhang H., Sander J.W., Luo J., Chen S., Zhou D. New-onset acute symptomatic seizure and risk factors in corona virus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Epilepsia.* 2020; 61 (6): e49–e53. DOI: 10.1111/epi.16524.
76. Elgamasy S., Kamel M.G., Ghozy S., Khalil A., Morra M.E., Islam S.M.S. First case of focal epilepsy associated with SARS-coronavirus-2. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 2238–2242. DOI: 10.1002/jmv.26113.
77. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy Behav.* 2020; 108: 107122. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107122.
78. Gefen A.M., Palumbo N., Nathan S.K., Singer P.S., Castellanos-Reyes L.J., Sethna C.B. Pediatric COVID-19-associated rhabdomyolysis: a case report. *Pediatr. Nephrol.* 2020; 35 (8): 1517–1520. DOI: 10.1007/s00467-020-04617-0.
79. Madia F., Merico B., Primiano G., Cutuli S.L., De Pascale G., Servidei S. Acute myopathic quadriplegia in COVID-19 patients in the intensive care unit. *Neurology.* 2020. 95 (11): 492–494. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010280.
80. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
81. Lippi G., Wong J., Henry B.M. Myalgia may not be associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *World J. Emerg. Med.* 2020; 11 (3): 193–194. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.03.013.
82. El Otmani H., El Moutawakil B., Rafai M.A., El Benna N., El Kettani C., Soussi M., El Mdaghri N., Barrou H., Afif H. Covid-19 and Guillain-Barré syndrome: More than a coincidence! *Rev. Neurol. (Paris).* 2020; 176 (6): 518–519. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.04.007.
83. Wakerley B.R., Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barré syndrome. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2013; 9: 627–639. DOI: 10.1586/1744666X.2013.811119.
84. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O., Boulay C., Fafi-Kremer S., Ohana M., Anheim M., Meziani F. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (23): 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597.
85. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S., Ruiz L., Invernizzi P., Cuzzoni M.G., Franciotta D., Baldanti F., Daturi R., Postorino P., Cavallini A., Miceli G. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (26): 2574–2576. DOI: 10.1056/NEJMc2009191.
86. Owens G.P., Gilden D., Burgoon M.P., Yu X., Bennett J.L. Viruses and multiple sclerosis. *Neuroscientist.* 2011; 17 (6): 659–676. DOI: 10.1177/1073858411386615.
87. Kurtzke J.F. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 1993; 6 (4): 382–427. DOI: 10.1128/cmr.6.4.382.
88. Sonar S.A., Shaikh S., Joshi N., Atre A.N., Lal G. IFN- γ promotes transendothelial migration of CD4⁺ T cells across the blood-brain barrier. *Immunol. Cell. Biol.* 2017; 95 (9): 843–853. DOI: 10.1038/icb.2017.56.

Иммуногенетические особенности коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии

Сергей Андреевич Нора*, Георгий Сергеевич Архипов,
Екатерина Ивановна Архипова, Наталья Николаевна Никитина

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого,
г. Великий Новгород, Россия

Реферат

На сегодняшний день коморбидность инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), представляет собой важную проблему ввиду сложности подбора оптимальной антиретровирусной терапии и диагностики сочетанных патологических состояний. Изучение коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии — важное направление научных исследований. В настоящей обзорной статье представлены литературные данные о различных вариантах коморбидности. Особое внимание уделено развитию аллергических реакций на препараты антиретровирусной терапии. Наличие у пациента аллергической реакции может стать причиной низкой приверженности к терапии и, как следствие, развития резистентности ВИЧ к проводимому лечению. В обзоре представлена информация о возможных причинах развития аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных. Приведены данные о развитии реакций гиперчувствительности в ответ на введение основных групп препаратов антиретровирусной терапии (нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы синтеза, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы, ингибиторы цистеин-цистеин-рецептора хемокина 5). Чаще всего аллергические реакции на эти группы препаратов проявляются в форме зуда и сыпи, а также повышения уровня печёночных аминотрансфераз и кашля. Также рассмотрены существующие научные сведения об аллергических реакциях на препараты, назначаемые при иных коморбидных состояниях (таких, как туберкулёз, грибковые заболевания). Приведены примеры научных исследований, отражающих актуальность использования иммуногенетических и молекулярно-генетических методов при изучении коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии. Выявление иммуногенетических маркёров развития реакции гиперчувствительности в ответ на проводимую терапию позволит оптимизировать диагностические и лечебные алгоритмы, особенно при сложных коморбидных состояниях.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, коморбидность, аллергия, иммуногенетика.

Для цитирования: Нора С.А., Архипов Г.С., Архипова Е.И., Никитина Н.Н. Иммуногенетические особенности коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 887–892. DOI: 10.17816/KMJ2021-887.

Immunogenetic features of HIV-infection and allergy comorbidity

S.A. Nora, G.S. Arkhipov, E.I. Arkhipova, N.N. Nikitina

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Abstract

Today, the comorbidity of infection caused by the human immunodeficiency virus (HIV) is an important problem due to the complexity of the selection of the optimal antiretroviral therapy and the diagnosing of associated pathological conditions. The study of the comorbidity of HIV-infection and allergy is an important area of research. This article presents a literature review on different types of comorbidity. Special attention is paid to the development of allergic reactions to antiretroviral drugs. The presence of an allergic reaction in a patient can cause low adherence to therapy and subsequent development of HIV resistance to the treatment. The review provides information on the possible causes of the development of hypersensitivity in HIV-infected patients. The data on the development of hypersensitivity reactions in response to treatment with the main classes of antiretroviral drugs (nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, synthesis inhibitors, protease inhibitors, integrase inhibitors, cysteine-cysteine chemokine receptor 5 inhibitors) are presented. The most common allergic

reactions to these drug classes are itching and rash, as well as increasing hepatic transaminase levels and cough. The existing scientific data on allergic reactions to drugs prescribed for other concurrent conditions (tuberculosis, fungal diseases) is also considered. The examples of studies reflecting the relevance of using immunogenetic and molecular genetic approaches in the study of comorbidity of HIV-infection and allergy are given. The identification of immunogenetic markers of the development of the hypersensitivity to therapy will optimize the diagnostic and treatment algorithms, especially in complex comorbid conditions.

Keywords: HIV-infection, comorbidity, hypersensitivity, immunogenetics.

For citation: Nora S.A., Arkhipov G.S., Arkhipova E.I., Nikitina N.N. Immunogenetic features of HIV-infection and allergy comorbidity. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 887–892. DOI: 10.17816/KMJ2021-887.

Введение. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), представляет собой острую социально значимую проблему современности. Это хроническая инфекция, вызываемая преимущественно ВИЧ 1-го типа (ВИЧ-1). Гораздо меньшее число случаев приходится на ВИЧ 2-го типа (ВИЧ-2), встречающийся преимущественно в Западной Африке и являющийся менее патогенным по сравнению с ВИЧ-1 [1].

С другой стороны, ВИЧ-инфекция редко ограничивается монозаболеванием. При ВИЧ-инфекции зачастую отмечают полиморбидность, проявляющуюся наличием сопутствующего туберкулёза [2], гепатита С [3, 4], гепатита В [5], сахарного диабета [6, 7], гипертонической болезни [7], аллергии [8–10] и других патологических состояний. Каждая форма полиморбидности имеет ряд особенностей, которые важно учитывать не только при диагностике ВИЧ-инфекции, но и при подборе антиретровирусной терапии и ведении таких пациентов.

Проблема сочетания ВИЧ-инфекции и аллергии недостаточно изучена. Однако понимание механизмов сочетания указанных видов патологии способно улучшить понимание патогенетических особенностей течения ВИЧ-инфекции, а также оптимизировать диагностические и лечебные алгоритмы.

Критический анализ современных взглядов на проблему коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии. Обычно аллергическая реакция протекает по следующему сценарию. При первичном контакте аллергена с макроорганизмом происходит его контакт с антиген-презентирующей клеткой, осуществляющей процессинг и презентацию аллергена Т-хелперам 2-го типа. Активация последних приводит к активному синтезу интерлейкинов-4 и -10, обеспечивающих дифференцировку наивных В-клеток, и выработке ими специфических к презентуемому аллергену иммуноглобулинов класса Е. Важно отметить, что синтез интерлейкина-4 ингибирует деятельность Т-хелперов 1-го

типа, что приводит к снижению активности клеточного звена иммунитета и резистентности макроорганизма к внутриклеточным паразитам [10].

Развитие аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть связано с несколькими причинами. Первая причина в том, что ВИЧ-инфекция — хроническое заболевание. Длительное персистирование ВИЧ в организме человека может стать специфическим триггером развития аллергии [8].

Также причиной развития аллергии у ВИЧ-позитивных пациентов может быть генетическая предрасположенность к развитию аллергических реакций. Исследователи обнаружили несколько значимых генетических предикторов развития аллергии [11–13], таких как мутантный аллель R576 (IL-4 α), полиморфизм IL4RA (рецептора IL-4) и гены ADAM33, PHF11, DPP10 и GPRA.

Также есть предположение, что аллергические реакции у ВИЧ-инфицированных бывают следствием глистной инвазии [8, 14, 15]. Подтверждается это проведёнными авторами исследованиями, свидетельствующими о наличии у таких пациентов эозинофилии и симптомов эозинофильного воспаления различной локализации [10].

Изучение сочетания ВИЧ-инфекции и глистной инвазии — предмет отдельной обзорной статьи, однако следует отметить несколько важных аспектов. Высокая гельминтная «нагрузка» коррелирует с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ, а успешная дегельминтизация приводит к существенному снижению вирусной нагрузки ВИЧ [16]. В то же время, по мнению исследователей, антигельминтная терапия у ВИЧ-инфицированных не приводит к значимому улучшению показателей иммунного статуса и не является обязательной в эндемичных зонах [17, 18]. Аллергический синдром при глистной инвазии чаще проявляется в форме крапивницы, кожного зуда и сыпи [19].

В контексте коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии важно изучить проявления

Таблица 1. Реакции гиперчувствительности на некоторые препараты антиретровирусной терапии

Группа препаратов	Представители группы	Описанные реакции гиперчувствительности
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Абакавир	Макулопапулёзная и уртикарная сыпь (2,3–9% случаев) [22]
	Тенофовир	Макулопапулёзная и везикулярная сыпь (5–7% случаев) [23], фотодерматиты [24]
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Ниверапин	Макулопапулёзная сыпь (15–32% случаев) [25]
	Эфавиренз	Кожная сыпь лёгкой или средней степени тяжести [23]
Ингибиторы протеазы	Атазанавир	Сыпь, гипербилирубинемия (6% случаев) [27]
	Дарунавир	Сыпь, повышение уровня печёночных аминотрансфераз (6,7% случаев) [28]
	Лопинавир	Сыпь, повышение уровня печёночных аминотрансфераз (2–4% случаев) [29]
Ингибиторы слияния	Энфувиртид	Крайне редко (<1% случаев), описаны отдельные случаи [30]
Ингибиторы цистеин-цистеин-рецептора хемокина 5	Маравирок	Крайне редко, возможны сыпь, кашель [31, 32]
Ингибиторы интегразы	Ралтегравир	Повышенное потоотделение (4% случаев), зуд (2,3–6,7% случаев) [22]
	Долутегравир	Крайне редко возможны реакции лекарственной гиперчувствительности (<1% случаев) [33]
	Элвитегравир	Редкие аллергические реакции [34, 35]

лекарственной гиперчувствительности в ответ на антиретровирусную терапию. Так, установлено, что более чем у 50% ВИЧ-инфицированных возникают кожные высыпания различной степени выраженности в ответ на антиретровирусную терапию [20], а также другие формы аллергических реакций на отдельные препараты антиретровирусной терапии [21]. Для лечения ВИЧ-инфекции используют несколько групп антиретровирусных препаратов: нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы синтеза, ингибиторы интегразы, ингибиторы цистеин-цистеин-рецептора хемокина 5.

Для удобства восприятия изложенного материала сведения по основным реакциям на препараты антиретровирусной терапии представлены в табл. 1.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут вызывать аллергические реакции, проявляющиеся в форме макулопапулёзной или уртикарной сыпи. Данные явления встречаются чаще при приёме абакавира и тенофовира [22, 23]. На тенофовир описаны случаи развития фотодерматита [24].

Ниверапин может вызывать у пациентов макулопапулёзную сыпь, проявляющуюся в период от 10 дней до 6 нед от начала приёма препарата, которая обычно имеет лёгкое течение и проходит самостоятельно без отмены

препарата [25, 26]. Часто при назначении антиретровирусной терапии используют эфавиренз, способный вызвать кожную сыпь, проявляющуюся на 2-й неделе приёма препарата, с возможным зудом. Выше описаны особенности сыпи лёгкой или средней степени тяжести, не требующие отмены препарата и разрешающиеся через 4 нед на фоне назначения антигистаминных препаратов или глюкокортикоидов [23]. Ниверапин и эфавиренз — наиболее часто используемые представители группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Ингибиторы протеазы также используют в схемах антиретровирусной терапии. Атазанавир может вызывать сыпь и гипербилирубинемия [27]. Дарунавир способен вызывать сыпь и повышение уровня печёночных аминотрансфераз [28]. Лопинавир входит в состав комбинированных препаратов для антиретровирусной терапии и может вызывать сыпь и повышение уровня печёночных аминотрансфераз [29].

Ингибиторы слияния редко вызывают аллергические реакции. Описаны случаи гиперчувствительности на введение энфувиртида на фоне имеющегося гепатотоксического синдрома [30]. Ингибиторы цистеин-цистеин-рецептора хемокина 5 (маравирок), как правило, не вызывают аллергических реакций, однако описаны случаи появления сыпи и возникновения кашля при приёме маравирока [31, 32].

При приёме ралтегравира отмечены реакции повышенного потоотделения и зуда в редких случаях [22]. Приём долутегравира не провоцирует развитие аллергических реакций (в проведённых исследованиях отмечено менее 1% случаев лекарственной гиперчувствительности при наличии в схеме лечения долутегравира [33]). Элвитегравир служит компонентом комплексных препаратов для антиретровирусной терапии. При его приёме аллергические реакции развиваются в 2 раза реже по сравнению со схемами, в которых присутствует эфавиренз [34, 35].

Кроме препаратов антиретровирусной терапии, реакции гиперчувствительности могут вызывать и другие лекарственные средства, применяемые при коморбидных состояниях.

При профилактике и лечении туберкулёза используют антибактериальные препараты, способные при отягощённом аллергологическом анамнезе вызвать тяжёлые аллергические реакции у ВИЧ-инфицированных. В прошлом для лечения туберкулёза использовали тиацетазон, при изучении которого были получены данные по развитию реакций гиперчувствительности у ВИЧ-инфицированных по сравнению с серонегативными испытуемыми (22% случаев против 1% соответственно) [36].

При профилактическом курсе изониазида возможно развитие нежелательных реакций в 0,25% случаев, из которых 4,3–8,3% случаев приходится на зудящие высыпания [37]. Описаны единичные случаи развития лекарственной эритродермии при приёме изониазида [38]. При назначении пиразинамида пациентам с эозинофилией возможно появление аллергической сыпи [39]. Данные нежелательные явления описаны без учёта коморбидности ВИЧ-инфекции.

При назначении ВИЧ-инфицированным пациентам терапии следует помнить о возможности развития аллергических реакций в ответ на приём противогрибковых препаратов. Так, показано, что при назначении флуконазола возможно развитие макулопапулёзной сыпи, диффузной эритемы, ангиодермии, синдрома Стивенса–Джонсона [40], что важно учитывать при назначении терапии ВИЧ-инфицированным.

Изучение коморбидных состояний при ВИЧ-инфекции — важное и перспективное направление научных исследований, которые следует проводить с использованием молекулярно-генетических и иммуногенетических методов. Особенно перспективно изучение коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергических

реакций в контексте молекулярной генетики с целью выявления причинно-значимых генетических маркёров.

В одном исследовании [41] показана чёткая связь между развитием реакций гиперчувствительности в ответ на приём абакавира и вариантом rs2395029 (*57:01) в гене HLA-B [41]. Показано, что гиперчувствительность к ниверамину ассоциирована с HLA-Cw8 и HLA-B14 антигенами [42]. При изучении испытуемых, принимавших ниверамин и эфавиренз, была установлена связь между аллелем HLA-DRB101*01 и появлением сыпи при приёме данных препаратов [43].

Заключение. Таким образом, коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции остаются актуальной научной проблемой, требующей детального изучения. Причиной коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии могут быть длительное присутствие вируса в организме, генетические предикторы развития аллергии и сопутствующая глистная инвазия. Отдельное внимание следует обратить на феномен лекарственной аллергии, проявляющийся при назначении антиретровирусной терапии, что необходимо учитывать при подборе терапии ВИЧ-инфицированным. Аллергические реакции также возможны при назначении препаратов при иных сочетанных с ВИЧ-инфекцией состояниях.

Научное сообщество проявляет особый интерес к изучению реакций гиперчувствительности при ВИЧ-инфекции, так как решение проблемы коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии позволит оптимизировать процессы диагностики и лечения ВИЧ-инфекции и иных сочетанных патологических состояний.

Следует отметить перспективность использования иммуногенетических и молекулярно-генетических методов в выявлении маркёров развития гиперчувствительности у ВИЧ-инфицированных при различных вариантах коморбидности.

Указанные методы были использованы в некоторых упомянутых в настоящем обзоре статьях.

Участие авторов. С.А.Н. — обобщение, структурирование информации и набор текста; Г.С.А. — руководитель работы; Е.И.А. и Н.Н.Н. — анализ литературных данных и сбор информации.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marlink R., Kanki P., Thior I., Travers K., Eisen G., Siby T., Traore I., Hsieh C.C., Dia M.C., Gueye E.H., Hellinger J., Guèye-Ndiaye A., Sankalé J.-L., Ndoye I., Mboup S., Essex M. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science*. 1994; 265 (5178): 1587–1590. DOI: 10.1126/science.7915856.
2. Duarte R., Lönnroth K., Carvalho C., Lima F., Carvalho A.C.C., Muñoz-Torrico M., Centis R. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology*. 2018; 24 (2): 115–119. DOI: 10.1016/j.rppnen.2017.11.003.
3. Rockstroh J.K., Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 4 (7): 437–444. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01059-X.
4. Kupin W.L. Viral-associated GN: Hepatitis C and HIV. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (8): 1337–1342. DOI: 10.2215/CJN.04320416.
5. Barreiro P., Martín-Carbonero L., García-Samaniego J. Hepatitis B en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2008; 26 (Suppl. 7): 71–79. (In Spanish.) DOI: 10.1016/s0213-005x(08)76522-4.
6. Duncan A.D., Goff L.M., Peters B.S. Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018; 13 (3): e0194199. DOI: 10.1371/journal.pone.0194199.
7. Getahun Z., Azage M., Abuhay T., Abebe F. Comorbidity of HIV, hypertension, and diabetes and associated factors among people receiving antiretroviral therapy in Bahir Dar city, Ethiopia. *J. Comorb.* 2020; 10: 2235042X19899319. DOI: 10.1177/2235042X19899319.
8. Мокроносова М.А., Мац М.А. Инфекция и аллергия: две стороны одной медали. *Астма и аллергия*. 2015; (4): 9–12. [Mokronosova M.A., Mats A.N. Infection and allergies: two sides of the same coin. *Astma i allergiya*. 2015; (4): 9–12. (In Russ.)]
9. Ахмеджанова З.И. Частота аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных. *Мед. иммунол.* 2009; 11 (4–5): 380. [Akhmedzhanova Z.I. The incidence of allergic diseases in HIV-infected. *Meditinskaya immunologiya*. 2009; 11 (4–5): 380. (In Russ.)]
10. Нора С.А., Архипов Г.С., Кропачев И.Г., Архипова Е.И. Роль аллергозов в диагностике и лечении ВИЧ-инфекции (по данным метаанализа). *Вестн. Новгородского гос. ун-та*. 2021; (1): 67–70. [Nora S.A., Arkhipov G.S., Kropachev I.G., Arkhipova E.I. Role of allergies in diagnostics and treatment of HIV-infection. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2021; (1): 67–70. (In Russ.)] DOI: 10.34680/2076-8052.2021.1(122).67-70.
11. Фрейдin М.Б., Пузырёв В.П. Геномные основы подверженности атопическим заболеваниям. *Молекулярн. мед.* 2007; (3): 26–35. [Freidin M.V., Puzyrev V.P. Genomic bases of susceptibility to atopic diseases. *Molekulyarnaya meditsina*. 2007; (3): 26–35. (In Russ.)]
12. Hershey G.K.K., Friedrich M.F., Esswein L.A., Thomas M.L., Chatila T.A. The association of atopy with a gain of function mutation in the α -subunit of the interleukin 4 receptor. *New Eng. J. Med.* 1997; 337: 1720–1725. DOI: 10.1056/NEJM199712113372403.
13. Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X.Q., Gao P.S., Arinobu Y., Ihara K., Takabayashi A., Hara T., Enomoto T., Sasaki S., Kawai M., Hamasaki N., Shirakawa T., Hopkin J.M., Izuhara K. Dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor α -chain in IgE synthesis. *J. Immunol.* 1999; 162: 1227–1231. PMID: 9973373.
14. Симонов Р.О., Валишин Д.А., Яппаров Р.Г. Острые аллергозы у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне глистной инвазии. В сб.: *Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и системных заболеваний*. 2018; 98–105. [Simonov R.O., Valishin D.A., Yapparov R.G. Acute allergies in HIV-infected patients against the background of helminthic invasion. In: *Diagnostika i lechenie glaznykh proyavleniy infektsionnykh i sistemnykh zabolevaniy*. (Diagnostics and treatment of ocular manifestations of infectious and systemic diseases.) 2018; 98–105. (In Russ.)]
15. Brown M., Mawa P.A., Kaleebu P., Elliott A.M. Helminths and HIV infection: epidemiological observations on immunological hypotheses. *Parasite Immunol.* 2006; 28 (11): 613–623. DOI: 10.1111/j.1365-3024.2006.00904.x.
16. Wolday D., Mayaan S., Mariam Z.G., Berhe N., Seboxa T., Britton S., Galai N., Landay A., Bentwich Z. Treatment of intestinal worms is associated with decreased HIV plasma viral load. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2002; 31 (1): 56–62. DOI: 10.1097/00126334-200209010-00008.
17. Means A.R., Burns P., Sinclair D., Walson J.L. Antihelminthics in helminth-endemic areas: effects on HIV disease progression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 4 (4): CD006419. DOI: 10.1002/14651858.CD006419.pub4.
18. Walson J., Singa B., Sangaré L., Naulikha J., Piper B., Richardson B., Otieno P.A., Mbogo L.W., Berkley J.A., John-Stewart G. Empiric deworming to delay HIV disease progression in adults with HIV who are ineligible for initiation of antiretroviral treatment (the HEAT study): a multi-site, randomised trial. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12 (12): 925–932. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70207-4.
19. Черникова Е.А., Дрынов Г.И. Гельминтозы в практике врача-аллерголога. *Астма и аллергия*. 2016; (1): 27–32. [Chernikova E.A., Drynov G.I. Helminthiasis in the practice of an allergist. *Astma i allergiya*. 2016; (1): 27–32. (In Russ.)]
20. Davis C.M., Shearer W.T. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (4): 826–832.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.10.021.
21. Peter J., Choshi P., Lehloeny R.J. Drug hypersensitivity in HIV infection. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 19 (4): 272–282. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000545.
22. Borrás-Blasco J., Navarro-Ruiz A., Borrás C., Castérá E. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 62 (5): 879–888. DOI: 10.1093/jac/dkn292.
23. Yuniastuti E., Widhani A., Karjadi T.H. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management. *Asia Pac. Allergy*. 2014; 4 (1): 54–67. DOI: 10.5415/apallergy.2014.4.1.54.
24. Verma R., Vasudevan B., Shankar S., Pragasa V., Suwal B., Venugopal R. First reported case of tenofovir-induced photoallergic reaction. *Indian J. Pharmacol.* 2012; 44 (5): 651–653. DOI: 10.4103/0253-7613.100407.
25. Temesgen Z., Beri G. HIV and drug allergy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2004; 24 (3): 521–531. DOI: 10.1016/j.iac.2004.03.006.
26. Montessori V., Press N., Harris M., Akagi L., Montaner J.S. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 2004; 170 (2): 229–238. PMID: 14734438.
27. Squires K., Lazzarin A., Gatell J.M., Powderly W.G., Pokrovskiy V., Delfraissy J.F., Jemsek J., Rivero A., Rozenbaum W., Schrader S., Sension M., Vibhagool A., Thiry A.,

- Giordano M. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2004; 36 (5): 1011–1019. DOI: 10.1097/00126334-200408150-00003.
28. Madruga J.V., Berger D., McMurchie M., Suter F., Banhegyi D., Ruxrungtham K., Norris D., Lefebvre E., de Béthune M.P., Tomaka F., De Pauw M., Vangeneugden T., Spinosa-Guzman S.; TITAN study group. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet.* 2007; 370 (9581): 49–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61049-6.
29. Corbett A.H., Lim M.L., Kashuba A.D. Kaletra (lopinavir/ritonavir). *Ann. Pharmacother.* 2002; 36 (7–8): 1193–1203. DOI: 10.1345/aph.1A363.
30. Shahar E., Moar C., Pollack S. Successful desensitization of enfuvirtide-induced skin hyper-sensitivity reaction. *AIDS.* 2005; 19 (4): 451–452. DOI: 10.1097/01.aids.0000161779.23191.e5.
31. Gulick R.M., Lalezari J., Goodrich J., Clumeck N., DeJesus E., Horban A., Nadler J., Clotet B., Karlsson A., Wohlfeiler M., Montana J.B., McHale M., Sullivan J., Ridgway C., Felstead S., Dunne M.W., van der Ryst E., Mayer H.; MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (14): 1429–1441. DOI: 10.1056/NEJMoa0803152.
32. Dubois E.A., Cohen A.F. Maraviroc and raltegravir. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68 (5): 651–652. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03503.x.
33. Walmsley S.L., Antela A., Clumeck N., Duiculescu D., Eberhard A., Gutiérrez F., Hocqueloux L., Maggiolo F., Sandkovsky U., Granier C., Pappa K., Wynne B., Min S., Nichols G.; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (19): 1807–1818. DOI: 10.1056/NEJMoa1215541.
34. Lee F.J., Carr A. Tolerability of HIV integrase inhibitors. *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2012; 7 (5): 422–428. DOI: 10.1097/COH.0b013e328356682a.
35. Al Soub H., Al-Khal A.L.M., Alsoub D., Awouda W. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in the treatment of HIV-infected patients: Experience with the first 100 patients from Qatar. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2020; 2020: 1597839. DOI: 10.1155/2020/1597839.
36. Nunn P., Brindle R., Wasunna K., Gilks C., Omwega M., Were J., Med M., Nunn P., Kibuga D., Gathua S., Imalingat A., Nunn P., Wasunna K., Lucas S., McAdam K., Brindle R., Lucas S., Gilks C., Omwega M., Were J. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet.* 1991; 337 (8742): 627–630. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92447-a.
37. Grant A.D., Mngadi K.T., van Halsema C.L., Lutting M.M., Fielding K.L., Churchyard G.J. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial. *AIDS.* 2010; 24 (Suppl. 5): 529–536. DOI: 10.1097/01.aids.0000391019.10661.66.
38. Garg Y., Gore R., Jain S., Kumar A. A rare case of isoniazid-induced erythroderma. *Indian J. Pharmacol.* 2015; 47 (6): 682–684. DOI: 10.4103/0253-7613.169575.
39. Савинцева Е.В., Зеленина А.О., Шадиева С.В. Нежелательные побочные реакции и факторы, способствующие их развитию, при лечении больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких. *Синергия наук.* 2018; (24): 1224–1230. [Savintseva E.V., Zelenina A.O., Shadieva S.V. Unwanted side effects and factors contributing to their development, in the treatment of patients with first-time pulmonary tuberculosis. *Sinergiya nauk.* 2018; (24): 1224–1230. (In Russ.)]
40. Craig T.J., Peralta F., Boggavarapu J. Desensitization for fluconazole hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98 (4): 845–846. DOI: 10.1016/s0091-6749(96)70136-7.
41. McLaren P.J., Fellay J. HIV-1 and human genetic variation. *Nat. Rev. Genet.* 2021; 22: 645–657. DOI: 10.1038/s41576-021-00378-0.
42. Littera R., Carcassi C., Masala A., Piano P., Serra P., Ortu F., Corso N., Casula B., La Nasa G., Contu L., Manconi P.E. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *AIDS.* 2006; 20 (12): 1621–1626. DOI: 10.1097/01.aids.0000238408.82947.09.
43. Vitezica Z.G., Milpied B., Lonjou C., Borot N., Ledger T.N., Lefebvre A., Hovnanian A. HLA-DRB1*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz. *AIDS.* 2008; 22 (4): 540–541. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f37812.

Роль классических факторов риска остеоартрита коленного сустава при односторонней транстибиальной ампутации

Ольга Ивановна Хохлова*, Елена Михайловна Васильченко,
Аркадий Миронович Берман

Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы
и реабилитации инвалидов, г. Новокузнецк, Россия

Реферат

Цель исследования — изучить литературные сведения о классических факторах риска остеоартрита коленного сустава и их возможной роли в развитии данной патологии у пациентов с односторонней транстибиальной ампутацией с позиции потенциальных реабилитационных перспектив. Проведён поиск публикаций по исследуемой проблеме в базах данных PubMed Национального центра биотехнологической информации США, на сайте издательства Elsevier. Общеизвестно, что факторы повышенного риска остеоартрита коленного сустава — пожилой возраст, женский пол, слабость мышц нижних конечностей, низкая или чрезмерная физическая активность, избыточная масса тела, травма коленного сустава или операция в анамнезе, хроническая боль в колене. Перечисленные факторы характерны для популяции инвалидов с односторонней транстибиальной ампутацией, что в сочетании со специфическими механическими факторами делает данный контингент особенно уязвимым в отношении развития и прогрессирования остеоартрита. Программы, направленные на устранение модифицируемых факторов риска развития остеоартрита коленного сустава, могут способствовать сохранению функций коленного сустава в долгосрочной перспективе и улучшению качества жизни инвалидов после односторонней транстибиальной ампутации. Для этого необходима слаженная работа мультидисциплинарной команды, а также участие самих инвалидов. Выявление и управление потенциально изменяемыми классическими факторами риска развития остеоартрита коленного сустава — одно из перспективных направлений реабилитации инвалидов с односторонней транстибиальной ампутацией.

Ключевые слова: остеоартрит коленного сустава, факторы риска, утрата нижней конечности, односторонняя транстибиальная ампутация, реабилитация.

Для цитирования: Хохлова О.И., Васильченко Е.М., Берман А.М. Роль классических факторов риска остеоартрита коленного сустава при односторонней транстибиальной ампутации. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 893–901. DOI: 10.17816/KMJ2021-893.

The role of classical risk factors for knee osteoarthritis in unilateral transtibial amputation

O.I. Khokhlova, E.M. Vasilchenko, A.M. Berman

Novokuznetsk Scientific and Practical Centre for Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons, Novokuznetsk, Russia

Abstract

The study aimed to review the literature on the classical risk factors for knee osteoarthritis and their possible role in the development of this pathology in patients with unilateral transtibial amputation in terms of potential rehabilitation prospects. A search of publications was carried out using PubMed databases of the US National Center for Biotechnology Information and the website of the Elsevier publishing house. Well-established increased risk factors for knee osteoarthritis are old age, female gender, lower limb muscle weakness, low or excessive physical activity, overweight, a history of knee joint injury or surgery, chronic knee pain. These factors are common for disabled persons with unilateral transtibial amputation, which, combined with specific mechanical factors, makes these persons more vulnerable to the development and progression of osteoarthritis. Programs aimed at eliminating

modifiable risk factors for the development of knee osteoarthritis can contribute to the preservation of knee joint function in the long term and improve the quality of life of persons with unilateral transtibial amputation. This requires the well-coordinated efforts of a multidisciplinary team, as well as the participation of the disabled persons themselves. Identification and management of the potentially modifiable classical risk factors for the development of knee osteoarthritis are one of the promising pathways of rehabilitation of persons with unilateral transtibial amputation.

Keywords: knee osteoarthritis, risk factors, lower limb loss, unilateral transtibial amputation, rehabilitation.

For citation: Khokhlova O.I., Vasilchenko E.M., Berman A.M. The role of classical risk factors for knee osteoarthritis in unilateral transtibial amputation. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 893–901. DOI: 10.17816/KMJ2021-893.

Введение. По определению разных авторов, остеоартрит (ОА) — многофакторное состояние суставной недостаточности, характеризующееся потерей суставного хряща, склерозом субхондральной кости и воспалением, ведущим к прогрессирующей деградации суставов, структурным изменениям, потере подвижности и функции, боли и снижению качества жизни [1, 2]. ОА коленного сустава характеризуется медленным прогрессированием, и, к сожалению, рентгенологический диагноз часто ставят только на поздней стадии заболевания [3]. Из-за дегенеративной природы заболевания ОА коленного сустава обычно прогрессирует до стадии, когда операция по замене сустава может быть единственным вариантом для облегчения симптомов и улучшения функций и качества жизни, однако для людей с транстибиальной ампутацией такая операция может быть неприемлемой [4].

По этой причине важно выявлять потенциально изменяемые факторы риска и реализовывать защитные стратегии, которые могут привести к благоприятным долгосрочным результатам. В настоящее время ведущую роль в замедлении прогрессирования ОА отводят изменению образа жизни, физиотерапии, физическим упражнениям и другим методам физической и реабилитационной медицины [5].

В популяции людей с односторонней транстибиальной ампутацией установлена повышенная распространённость ОА и боли в коленном суставе интактной конечности [6, 7], что связывают с нарушениями биомеханики походки и компенсаторным повышением нагрузки на данный сустав [8]. В то же время влиянию других, классических факторов риска развития ОА коленного сустава уделяют недостаточно внимания.

Цель исследования: изучить литературные сведения о классических факторах риска ОА коленного сустава и их возможной роли в развитии данной патологии у людей с односторонней транстибиальной ампутацией с позиции потенциальных реабилитационных перспектив.

Материал и методы исследования. Был проведён поиск публикаций в базах данных PubMed Национального центра биотехнологической информации США, на сайте издательства Elsevier с использованием ключевых слов: knee osteoarthritis, knee pain, risk factors, lower limb amputation, transtibial amputation, below-knee amputation, satisfaction. Анализу подвергали полнотекстовые статьи, соответствующие исследуемой проблеме. При выборе наиболее подходящих публикаций поиск литературы также производили в списках «схожих статей», рекомендованных непосредственно на указанных сайтах.

Результаты и обсуждение. Общеизвестными факторами, способствующими повышенному риску развития ОА коленного сустава в общей популяции, считают избыточный вес, наличие клинических симптомов (прежде всего, боли) без рентгенологического подтверждения ОА, перенесённую травму колена или операцию на колене в анамнезе [9]. Наиболее высокая распространённость болей в коленях и ОА отмечена у людей пожилого возраста и женщин [10]. Немаловажное значение в развитии ОА имеет генетическая предрасположенность, однако в настоящее время генетическую предрасположенность трудно оценить клинически [11].

К факторам риска развития ОА коленного сустава относят также повышенную нагрузку на суставы [12], физическую активность, мышечную слабость [13].

Актуальность перечисленных факторов риска развития ОА для популяции людей с односторонней транстибиальной ампутацией, по-видимому, более значима, чем для других групп населения.

Возраст. Пожилой возраст — хорошо известный фактор риска развития ОА. Считают, что связь между возрастом и риском развития ОА многофакторна. Она может быть обусловлена нарушениями метаболизма с интенсификацией окислительных процессов, изменениями структуры хряща, уменьшением мышечной силы с развитием саркопении, снижением про-

приоцеции [14]. Неадекватной реакции на стресс и разрушению суставных тканей способствуют также возрастные изменения клеточных механизмов, поддерживающих гомеостаз [15].

Если рассматривать популяцию людей с ампутированными конечностями в развитых странах, то большинство из них старше 60 лет [16], соответственно данная популяция особенно уязвима в отношении развития и/или прогрессирования ОА коленного сустава, что необходимо учитывать при составлении программ реабилитации и протезирования.

Пол. Высказывают мнение о гендерных различиях патогенеза ОА [17], связанных, по-видимому, со статусом половых гормонов, преимущественно с уровнем эстрогена. Об этом свидетельствуют данные о большей распространенности ОА у женщин [18, 19], об увеличении распространенности ОА среди женщин в постменопаузе [20], а также о наличии рецепторов эстрогена в тканях суставов [21]. В эксперименте на мышах показано, что эстроген играет защитную роль в поддержании гомеостаза суставов, предотвращая повреждение хряща и изменения в субхондральной кости суставов [22]. Согласно данным литературы, гендерные различия по частоте обширных ампутаций нижних конечностей отсутствуют [23]. Однако отмечен более старший возраст пациентов женского пола к моменту ампутации [24]. С этих позиций гендерная зависимость ОА коленных суставов актуальна и для популяции женщин с транстибиальной ампутацией.

Избыточная масса тела. Один из доказанных модифицируемых факторов риска развития ОА коленного сустава — ожирение. По данным L. Murphy и соавт., двое из каждых трёх человек с ожирением имеют ОА [25]. В исследовании Z.-Y. Zhou показана зависимость развития ОА от индекса массы тела [26].

Считают, что ожирение связано как с развитием, так и с прогрессированием ОА коленного сустава [27]. И, напротив, показано, что потеря веса более чем на 5% у людей с факторами риска или рентгенографическими признаками ОА связана с меньшим прогрессированием в течение 96 мес дегенерации хряща коленного сустава, а также с меньшим прогрессированием поражения мениска по сравнению с участниками исследования со стабильным весом [28].

Несмотря на доказанность связи ожирения и развития ОА, идут серьёзные споры о том, как ожирение способствует возникновению и прогрессированию заболевания. В качестве основного механизма связи между ожирением и ОА для суставов, несущих нагрузку, рассма-

тривают сочетание повышенной нагрузки и изменённой биомеханики суставов [29]. При этом из-за анатомических особенностей ожирение в большей степени влияет на индукцию и прогрессирование ОА в коленном суставе, нежели в тазобедренном [30].

По мнению L. Chen и соавт., аномальная нагрузка при ожирении играет центральную роль, в то время как смещение суставов и мышечная слабость находятся в динамическом взаимодействии, влияя друг на друга и усугубляя воздействие аномальной нагрузки на суставы [30]. Гипотрофия мышц у людей с ожирением ограничивает полноценное функционирование суставов, способствуя их смещению. Комбинация этих трёх факторов влияет на структуру суставов, стимулируя возникновение и прогрессирование ОА [30].

Инвалиды с ампутацией нижней конечности в силу малоподвижного образа жизни имеют повышенный риск увеличения массы тела и ожирения. В исследовании A.J. Littman и соавт. только 23% пациентов с ампутацией нижней конечности имели нормальный вес, треть — избыточный вес, 26 и 17% — ожирение I и II степени соответственно [31], что обуславливает повышенный риск развития ОА коленного сустава.

Литературные данные свидетельствуют о важности включения мероприятий по сохранению нормальной массы тела или её снижению (при необходимости) в программу реабилитации инвалидов с транстибиальной ампутацией с целью предупреждения развития и/или прогрессирования ОА коленного сустава после протезирования.

Мышечная слабость. Показано, что у пациентов с ОА обычно развивается нарушение мышечной функции, включая слабость, изменение последовательности, степени и скорости активации вследствие нарушения механизмов нервно-мышечной передачи, а также проприоцептивный дефицит [32]. Более подвержены повреждениям мышцы у пожилых, при этом они медленнее регенерируют и восстанавливаются, чем в молодости, чаще становятся атрофичными и слабыми.

Ранее считали, что мышечная слабость — вторичное явление, обусловленное симптомами, связанными с ОА, которые приводят к снижению уровня активности с последующей гипотрофией мышц и их слабостью. Однако было показано, что мышечная слабость предшествует возникновению ОА коленного сустава [33]. Особенно это характерно для разгибателей и сгибателей колена [34]. Считают, что утрата силы четырёхглавой мышцы может снизить её

амортизирующий потенциал, вызывая большие динамические нагрузки на хрящ коленного сустава и последующую прогрессирующую дегенерацию хряща [32, 35, 36].

Существуют данные, позволяющие предположить, что слабость мышц, обеспечивающих движение тазобедренного сустава, также может способствовать повышенному риску развития ОА коленного сустава [37]. В частности, это касается мышц бедра, которые участвуют в выравнивании фронтальной и горизонтальной плоскостей нижних конечностей [37]. Показано, что укрепление отводящих мышц бедра может привести к значительному уменьшению боли и улучшению функционирования пожилых людей с первичным ОА коленного сустава [38].

Для популяции людей с ампутацией нижней конечности проблема мышечной слабости стоит особенно остро. При отсутствии подошвенных сгибателей разгибатели колена и бедра становятся более важными для обеспечения передвижения. Однако есть данные об изменениях мышц при транстибиальной ампутации, уменьшении силы разгибателей (четырёхглавой мышцы) и сгибателей коленного сустава [39]. Сниженная сила четырёхглавой мышцы может ухудшить способность протезированной конечности производить адекватное движение [40]. Учитывая преимущественно пожилой возраст инвалидов с ампутацией нижней конечности, проблема мышечной слабости становится особенно актуальной.

С другой стороны, как считают E.R. Esposito и R.H. Miller, снижение силы в сохранившихся мышцах культи может быть причиной увеличения метаболических затрат при ходьбе при односторонней транстибиальной ампутации [41]. Авторы полагают, что минимизация снижения мышечной силы, особенно в протезированной конечности, должна быть основным направлением реабилитации после транстибиальной ампутации для поддержания экономичной ходьбы с минимальными отклонениями в походке [41]. L.A. Nolan также подчёркивает необходимость поддержания силы мышц культи и симметрии силы мышц между конечностями [42]. По мнению X. Zhang и соавт., во время реабилитационных тренировок следует уделять особое внимание снижению веса и увеличению мышечной массы, что может иметь важные последствия для уменьшения риска развития ОА коленного сустава в этой популяции [43].

М.М. Lefèvre-Colau и соавт. считают, что стратегии реабилитации для улучшения функционирования мышц в долгосрочной перспективе у пациентов с ОА должны вклю-

чать соответствующие упражнения, а также все компоненты физической активности [44]. Показано, что упражнения для укрепления мышц уменьшают боль и улучшают физическое функционирование и качество жизни людей с ОА коленного сустава; однако эти преимущества обычно не сохраняются после того, как пациент прекращает тренировки [45]. Это свидетельствует о необходимости информирования инвалидов о важности регулярных физических упражнений и обучения самостоятельному их выполнению в домашних условиях.

Уровень физической активности. Данные о влиянии физической активности на развитие и прогрессирование ОА противоречивы, что может быть связано с некоторой ограниченностью исследований: например, авторы могли не принять во внимание дополнительную роль травмы, полученной во время физической нагрузки. Также возможно, что структуры колена по-разному ведут себя при разных физических нагрузках на разных этапах жизни [46].

По-видимому, большое значение имеет интенсивность физической нагрузки. В частности, приводят сведения, что малоподвижный образ жизни и активная деятельность могут быть небезопасными для людей с риском развития ОА коленного сустава [46], и что как низкая физическая активность, так и чрезмерная сопровождается деградацией хряща [47, 48]. Отмечен повышенный риск развития ОА коленного сустава при увеличении физической нагрузки у мужчин с избыточным весом и ожирением [49].

В то же время, существуют данные о том, что у менее активных людей среднего возраста также может впоследствии развиваться ОА коленного сустава [50].

М. Nagao и соавт. считают, что чрезмерно интенсивные виды спорта повышают риск развития ОА, в то время как ежедневные упражнения снижают его [51]. О снижении риска ОА при поддержании физической активности на протяжении всей жизни говорят и другие авторы [52]. Возможно, это связано с уменьшением действия некоторых других факторов риска развития ОА коленного сустава (таких, как снижение силы четырёхглавой мышцы) [53].

Другое объяснение снижения риска развития ОА коленного сустава при регулярных физических нагрузках даёт гипотеза «кондиционирования» хряща [54], согласно которой хрящ способен адаптироваться к нагрузкам; а случаи продолжительных периодов низкой активности, сменяющиеся короткими периодами интенсивной активности, могут подвер-

гнуть хрящ разрушению и увеличить риск развития ОА.

Показана положительная реакция внутрисуставного хряща на различные виды физических упражнений [55, 56]. Кроме того установлено, что упражнения не оказывают вредного воздействия на биохимический состав суставного хряща коленного сустава в популяции с лёгкой степенью ОА коленного сустава и хорошо переносятся [55, 56].

Умеренная физическая активность рекомендована руководящими принципами нехирургического лечения ОА коленного сустава [57].

Учитывая вышеизложенное, люди с односторонней транстибиальной ампутацией, по-видимому, имеют повышенный риск развития ОА коленного сустава, в том числе за счёт пониженного уровня физической активности [58].

R.H. Miller и соавт. объясняют повышенный риск развития ОА коленного сустава у людей с односторонней транстибиальной ампутацией гипотезой «кондиционирования» хряща: резкие изменения в механике походки из-за ампутации и использования протезов приводят к внезапному увеличению нагрузки на суставы интактной конечности, адаптивная реакция хряща которых была ослаблена из-за длительного периода разгрузки вследствие перенесённой травмы и/или операции [59].

Предполагают, что суставной хрящ претерпевает некоторую степень структурной и функциональной атрофии в отсутствие механической нагрузки. В частности, показано, что содержание гликозаминогликанов в хряще коленного сустава, которые влияют на жёсткость хряща при сжатии, остаётся ниже исходного уровня, как минимум, в течение 1 года после 6 нед иммобилизации [59]. В свете этого авторы полагают, что чрезмерная нагрузка на неповреждённую конечность после иммобилизации может быть особенно опасной для состояния коленного сустава в будущем. И чтобы свести к минимуму этот риск, они предлагают избегать длительных периодов разгрузки в той степени, в которой это безопасно и возможно для пациента [59].

В настоящее время остаётся неясным, может ли занятие спортом быть фактором риска возникновения и прогрессирования ОА коленного сустава у людей с ампутацией нижней конечности [7]. Однако есть данные, что инвалиды с постампутационным дефектом нижней конечности, которые занимаются спортом и/или физически активны, сообщают о значительных улучшениях как в физическом, так и в психологическом плане (повышение силы, выносливости, а также самооценки и качества жизни) [60].

Травма или операция на колене. Травму сустава считают одним из самых серьёзных факторов риска развития ОА [61]. Существуют данные, что у людей с травмами колена в анамнезе риск развития ОА коленного сустава существенно выше [24], и диагноз им ставят раньше [62].

В отличие от идиопатического, посттравматический ОА представляет собой причину функциональной инвалидности в непропорционально молодой популяции, поскольку первичные травмы чаще получают молодые люди [63]. При этом частота травм передней крестообразной связки превалирует, особенно у молодых людей, занимающихся видами спорта, требующими поворотов и частой смены направления [63]. По разным данным, 50–90% повреждений передней крестообразной связки прогрессирует до ОА [64, 65]. В свою очередь, травма передней крестообразной связки может вызвать боль, ограничение диапазона движений, мышечную слабость, нестабильность колена, изменение биомеханики и снижение уровня физической активности [65], определяя вторичный риск развития ОА коленного сустава.

Опосредовать риск посттравматического ОА может и ряд других факторов: женский пол, возраст, высокий индекс массы тела, ожирение, физическая активность, курение, низкий уровень образования, последующая операция, хирургическое вмешательство, варусное выравнивание колена [64, 66].

Точный механизм развития посттравматического ОА остаётся неясным. Считают, что в этот процесс вовлечены структурные, биологические, механические и нервно-мышечные факторы [67].

После травмы коленного сустава может существовать «раннее терапевтическое окно», когда активируется воспалительная реакция и начинается дегградация матрикса, на которые может быть нацелено вмешательство, однако оптимальные и/или самые последние сроки, при которых дегградация может быть остановлена или обращена вспять, в настоящее время неизвестны [68].

В реабилитации пациентов с посттравматическим ОА большое значение придают физическим упражнениям, причём, как считают D. Dare и S. Rodeo, поскольку при посттравматическом ОА часто ограничен диапазон движений в суставе, основной упор следует делать на нормализацию диапазона движений и силовые тренировки четырёхглавой мышцы и подколенного сухожилия [69].

Важную роль в реабилитации пациентов с посттравматическим ОА некоторые авторы

отводят информированию пациентов: необходимо повышать их осведомлённость о возможности повторных травм и риске посттравматического ОА, помогая им понять важность предотвращения повторных травм, а также обучать их изменению физической активности, контролю веса и соблюдению диеты [70].

Посттравматический ОА может быть актуален для инвалидов с транстибиальной ампутацией травматической этиологии. Существуют данные, что серьёзные травмы нижних конечностей, требующие ампутации, становятся всё более частой проблемой для военных и гражданских хирургов и травматологов-ортопедов [71]. Один важный факт — это преобладание мужчин и молодой возраст людей (в среднем 37,2 года) с ампутированными вследствие травматического повреждения конечностями [72].

Показано, что люди с травматической односторонней ампутацией нижней конечности подвержены большему риску развития ОА контралатерального коленного сустава по сравнению с лицами, не имеющими ампутации [4, 73].

Высокая продолжительность жизни молодых людей с травмой предполагает разработку эффективных реабилитационных программ для предотвращения или отсрочки развития ОА коленного сустава путём раннего выявления и модификации факторов риска. Реабилитационные программы должны включать скрининг интактной конечности на предмет предшествующей высокоэнергетической травмы, оценку боли в суставах, изучение биомеханики контралатерального коленного сустава и быть направлены, в том числе, на управление массой тела и устранение слабости мышц нижних конечностей [4].

Хроническая боль в колене. Наличие хронической боли в колене считают ранним признаком дегенеративных изменений суставов, которые могут появиться до рентгенологических признаков ОА коленного сустава, поскольку наиболее часто используемые обычные рентгенограммы не чувствительны к обнаружению ранних структурных изменений при ОА [74].

Показано, что интенсивность боли в коленном суставе бывает предиктором полной замены коленного сустава при ОА [75]. По этой причине уменьшение боли с помощью недорогих и неинвазивных методов лечения представляет интерес. Эти методы включают вспомогательные средства для ходьбы, коррекцию биомеханики походки, специальные физические упражнения и фиксацию сустава [9, 57].

По данным D.C. Norvell и соавт., у людей с транстибиальной ампутацией боль в ко-

не интактной конечности встречается почти в 2 раза чаще, чем в контрольной популяции, а в колене ампутированной конечности — в 5 раз реже [76]. Жалобы на боли в контралатеральном коленном суставе чаще возникают у женщин (37%), чем у мужчин (24,1%) [77]. Если учитывать приведённое ранее мнение, что наличие хронической боли в колене — ранний признак развития ОА коленного сустава [74], то, вероятно, мероприятия, направленные на уменьшение боли (или её предупреждение), позволят отсрочить (или предотвратить) клиническую и рентгенологическую манифестацию ОА у людей с транстибиальной ампутацией.

Заключение. Коленный сустав обладает уникальным механизмом несения нагрузки, способным выдерживать обычные ежедневные нагрузки без получения травм, что определяется генетическими, механическими и возрастными факторами. Однако воздействие чрезмерных нагрузок и изменений в биомеханике суставов, которые происходят после ампутации нижней конечности, в сочетании с другими факторами риска, характерными для контингента инвалидов с односторонней транстибиальной ампутацией (пожилой, как правило, возраст или травматическая этиология ампутации конечности в молодом возрасте; пониженная физическая активность, мышечная слабость, избыточная масса тела), могут привести к возникновению и прогрессированию ОА.

Считают, что разработка эффективных реабилитационных программ для предотвращения или отсрочки ОА коленного сустава путём раннего обнаружения и модификации факторов риска — решающий шаг в сохранении функций коленного сустава в долгосрочной перспективе и улучшении качества жизни инвалидов после односторонней ампутации конечности [4]. Для этого необходима слаженная работа команды врачей, протезистов, физиотерапевтов и других специалистов, а также участие самих пациентов [78, 79].

ВЫВОДЫ

1. Основные общепризнанные классические факторы риска развития остеоартрита коленного сустава — пожилой возраст, женский пол, избыточная масса тела (ожирение), слабость мышц нижних конечностей, низкая или чрезмерная физическая активность, травма или операция области коленного сустава в анамнезе, хроническая боль в колене.

2. Для популяции инвалидов с односторонней транстибиальной ампутацией конечности характерна высокая частота следующих

факторов: возраст старше 60 лет, преобладание женщин в более преклонном возрасте, повышенная масса тела, сниженная физическая активность, слабость мышц сгибателей и разгибателей коленного сустава и отводящих мышц бедра, травматический генез ампутации в молодом возрасте, не исключая повреждение структур коленного сустава, хронические боли в области колена.

3. Выявление и управление потенциально изменяемыми классическими факторами риска развития остеоартрита коленного сустава — одна из задач реабилитации инвалидов с односторонней транстибиальной ампутацией, направленная на сохранение функций коленного сустава в долгосрочной перспективе и улучшение качества жизни данного контингента.

Участие авторов. О.И.Х. — концепция и дизайн исследования, поиск и анализ публикаций, написание текста статьи; Е.М.В. — редактирование, общее руководство работой; А.М.Б. — поиск и анализ публикаций.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (6): 1697–1707. DOI: 10.1002/art.34453.
- Contartese D., Tschon M., De Mattei M., Fini M. Sex specific determinants in osteoarthritis: A systematic review of preclinical studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (10): 3696. DOI: 10.3390/ijms21103696.
- Glyn-Jones S., Palmer A.J.R., Agricola R., Price A.J., Vincent T.L., Weinans H., Carr A.J. Osteoarthritis. *Lancet.* 2015; 386 (9991): 376–387. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.
- Farrokhi S., Mazzone B., Yoder A., Grant K., Wyatt M.A. Narrative review of the prevalence and risk factors associated with development of knee osteoarthritis after traumatic unilateral lower limb amputation. *Mil. Med.* 2016; 181 (S4): 38–44. DOI: 10.7205/MILMED-D-15-00510.
- Hussain S.M., Neilly D.W., Baliga S., Patil S., Patil S. Knee osteoarthritis: a review of management options. *Scott. Med. J.* 2016; 61 (1): 7–16. DOI: 10.1177/0036933015619588.
- Struyf P.A., van Heugten C.M., Hitters M.W., Smeets R.J. The prevalence of osteoarthritis of the intact hip and knee among traumatic leg amputees. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2009; 90 (3): 440–446. DOI: 10.1016/j.apmr.2008.08.220.
- Gailey R. Review of secondary physical conditions associated with lower-limb amputation and long-term prosthesis use. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2008; 45 (1): 15–30. DOI: 10.1682/JRRD.2006.11.0147.
- Morgenroth D.C., Gellhorn A.C., Suri P. Osteoarthritis in the disabled population: a mechanical perspective. *PMR.* 2012; 4 (Suppl. 5): S20–S27. DOI: 10.1016/j.pmrj.2012.01.003.
- Wink A.E., Gross K.D., Brown C.A., Lewis C.E., Torner J., Nevitt M.C., Tolstykh I., Sharma L., Felson D.T. Association of varus knee thrust during walking with worsening Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index knee pain: a prospective cohort study. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2019; 71 (10): 1353–1359. DOI: 10.1002/acr.23766.
- Landsmeer M.L.A., Runhaar J., van Middelkoop M., Oei E.H.G., Schiphof D., Bindels P.J.E., Bierma-Zeinsma S.M.A. Predicting knee pain and knee osteoarthritis among overweight women. *J. Am. Board. Fam. Med.* 2019; 32 (4): 575–584. DOI: 10.3122/jabfm.2019.04.180302.
- Gardiner B.S., Woodhouse F.G., Besier T.F., Grodzinsky A.J., Lloyd D.G., Zhang L., Smith D.W. Predicting knee osteoarthritis. *Ann. Biomed. Eng.* 2016; 44 (1): 222–233. DOI: 10.1007/s10439-015-1393-5.
- Heijink A., Gomoll A., Madry H., Drobnič M., Filaro G., Espregueira-Mendes J., Van Dijk C.N. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg., Sports Traumatol., Arthroscopy.* 2012; 20 (3): 423–435. DOI: 10.1007/s00167-011-1818-0.
- O'Neill T.W., McCabe P.S., McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2018; 32 (2): 312–326. DOI: 10.1016/j.berh.2018.10.007.
- Dulay G.S., Cooper C., Dennison E.M. Knee pain, knee injury, knee osteoarthritis & work. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2015; 29 (3): 454–461. DOI: 10.1016/j.berh.2015.05.005.
- Loeser R.F., Collins J.A., Diekmann B.O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016; 12 (7): 412–420. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.65.
- Ramezykowski T., Schildhauer T.A. Amputation of the lower limb — treatment and management. *Z. Orthop. Unfall.* 2017; 155 (4): 477–498. DOI: 10.1055/s-0042-122394.
- Yang Y., You X., Cohen J.D., Zhou H., He W., Li Z., Xiong Y., Yu T. Sex differences in osteoarthritis pathogenesis: A comprehensive study based on bioinformatics. *Med. Sci. Monit.* 2020; 26: e923331. DOI: 10.12659/MSM.923331.
- Phinyomark A., Osis S.T., Hettinga B.A., Kobsar D., Ferber R. Gender differences in gait kinematics for patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2016; 17: 157. DOI: 10.1186/s12891-016-1013-z.
- Blagojevic M., Jinks C., Jeffery A., Jordan K.P. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18 (1): 24–33. DOI: 10.1016/j.joca.2009.08.010.
- Li D., Li S., Chen Q., Xie X. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in relation to age, sex, area, region, and body mass index in China: A systematic review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 304. DOI: 10.3389/fmed.2020.00304.
- Dietrich W., Haitel A., Holzer G., Huber J.C., Kolbus A., Tschugguel W. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in normal human synovium. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2006; 13 (7): 512–517. DOI: 10.1016/j.jsg.2006.07.002.
- Kuh D., Cooper R., Moore A., Richards M., Hardy R. Age at menopause and lifetime cognition: findings from a British birth cohort study. *Neurology.* 2018; 90 (19): e1673–e1681. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005486.
- Hussain M.A., Lindsay T.F., Mamdani M., Wang X., Verma S., Al-Omran M. Sex differences in the outcomes of peripheral arterial disease: a population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2016; 4 (1): E124–E131. DOI: 10.9778/cmajo.20150107.
- Kamrad I., Söderberg B., Örneholm H., Hagberg K. SwedeAmp-the Swedish Amputation and Prosthetics Registry: 8-year data on 5762 patients with lower limb amputa-

tion show sex differences in amputation level and in patient-reported outcome. *Acta Orthop.* 2020; 91 (4): 464–470. DOI: 10.1080/17453674.2020.1756101.

25. Murphy L., Schwartz T.A., Helmick C.G., Renner J.B., Tudor G., Koch G. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59 (9): 1207–1213. DOI: 10.1002/art.24021.

26. Zhou Z.-Y., Liu Y.-K., Chen H.-L., Liu F. Body mass index and knee osteoarthritis risk: a dose-response meta-analysis. *Obesity.* 2014; 22 (10): 2180–2185. DOI: 10.1002/oby.20835.

27. Landsmeer M.L.A., de Vos B.C., van der Plas P., van Middelkoop M., Vroegindewij D., Bindels P.J.E., Oei E.H.G., Bierma-Zeinstra S.M.A., Runhaar J. Effect of weight change on progression of knee OA structural features assessed by MRI in overweight and obese women. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018; 26 (12): 1666–1674. DOI: 10.1016/j.joca.2018.08.006.

28. Gersing A.S., Schwaiger B.J., Nevitt M.C., Zarnowski J., Joseph G.B., Feuerriegel G., Jungmann P.M., Guimaraes J.B., Facchetti L., McCulloch C.E., Link T.M. Weight loss regimen in obese and overweight individuals is associated with reduced cartilage degeneration: 96-month data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27 (6): 863–870. DOI: 10.1016/j.joca.2019.01.018.

29. Antony B., Jones G., Jin X., Ding C. Do early life factors affect the development of knee osteoarthritis in later life: a narrative review. *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18 (1): 202. DOI: 10.1186/s13075-016-1104-0.

30. Chen L., Zheng J.J.Y., Li G., Yuan J., Ebert J.R., Li H., Papadimitriou J., Wang Q., Wood D., Jones C.W., Zheng M. Pathogenesis and clinical management of obesity-related knee osteoarthritis: Impact of mechanical loading. *J. Orthop. Translat.* 2020; 24: 66–75. DOI: 10.1016/j.jot.2020.05.001.

31. Littman A.J., McFarland L.V., Thompson M.L., Boulton D.E., Arterburn D.E., Majerczyk B.R., Boyko E.J. Weight loss intention, dietary behaviors, and barriers to dietary change in veterans with lower extremity amputations. *Disabil. Health J.* 2015; 8 (3): 325–335. DOI: 10.1016/j.dhjo.2014.10.003.

32. Bennell K.L., Wrigley T.V., Hunt M.A., Lim B.W., Hinman R.S. Update on the role of muscle in the genesis and management of knee osteoarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2013; 39 (1): 145–176. DOI: 10.1016/j.rdc.2012.11.003.

33. Øiestad B.E., Holm I., Gunderson R., Myklebust G., Risberg M.A. Quadriceps muscle weakness after anterior cruciate ligament reconstruction: a risk factor for knee osteoarthritis? *Arthritis Care Res.* 2010; 62 (12): 1706–1714. DOI: 10.1002/acr.20299.

34. Nakagawa K., Maeda M. Associations of knee muscle force, bone malalignment, and knee-joint laxity with osteoarthritis in elderly people. *J. Phys. Ther. Sci.* 2017; 29 (3): 461–464. DOI: 10.1589/jpts.29.461.

35. Muraki S., Akune T., Teraguchi M., Kagotani R., Asai Y., Yoshida M., Tokimura F., Tanaka S., Oka H., Kawaguchi H., Nakamura K., Yoshimura N. Quadriceps muscle strength, radiographic knee osteoarthritis and knee pain: the ROAD study. *BMC Musculoskel. Disord.* 2015; 16 (1): 305. DOI: 10.1186/s12891-015-0737-5.

36. Culvenor A.G., Segal N.A., Guermazi A., Roemer F., Felson D.T., Nevitt M.C., Lewis C.E., Stefanik J.J. Sex-specific influence of quadriceps weakness on worsening patellofemoral and tibiofemoral cartilage damage: a prospective cohort study. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2019; 71 (10): 1360–1365. DOI: 10.1002/acr.23773.

37. Hinman R.S., Hunt M.A., Creaby M.W., Wrigley T.V., McManus F.J., Bennell K.L. Hip muscle weakness in individuals with medial knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2010; 62 (8): 1190–1193. DOI: 10.1002/acr.20199.

38. Sled E.A., Khoja L., Deluzio K.J., Olney S.J., Culham E.G. Effect of a home program of hip abductor exercises on knee joint loading, strength, function, and pain in people with knee osteoarthritis: a clinical trial. *Phys. Ther.* 2010; 90 (6): 895–904. DOI: 10.2522/ptj.20090294.

39. Fontes Filho C.H.D.S., Laett C.T., Gavilão U.F., Campos J.C.Jr., Alexandre D.J.A., Cossich V.R.A., Sousa E.B. Bodyweight distribution between limbs, muscle strength, and proprioception in traumatic transtibial amputees: a cross-sectional study. *Clinics (Sao Paulo).* 2021; 76: e2486. DOI: 10.6061/clinics/2021/e2486.

40. Lloyd C.H., Stanhope S.J., Davis I.S., Royer T.D. Strength asymmetry and osteoarthritis risk factors in unilateral trans-tibial, Amputee Gait. *Gait Posture.* 2010; 32 (3): 296–300. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2010.05.003.

41. Esposito E.R., Miller R.H. Maintenance of muscle strength retains a normal metabolic cost in simulated walking after transtibial limb loss. *PLoS One.* 2018; 13 (1): e0191310. DOI: 10.1371/journal.pone.0191310.

42. Nolan L. A training programme to improve hip strength in persons with lower limb amputation. *J. Rehabil. Med.* 2012; 44 (3): 241–248. DOI: 10.2340/16501977-0921.

43. Zhang X., Pan X., Deng L., Fu W. Relationship between knee muscle strength and fat/muscle mass in elderly women with knee osteoarthritis based on dual-energy X-ray absorptiometry. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17 (2): 573. DOI: 10.3390/ijerph17020573.

44. Lefèvre-Colau M.M., Nguyen C., Haddad R., Delamarche P., Paris G., Palazzo C., Poiraudou S., Rannou F., Roren A. Is physical activity, practiced as recommended for health benefit, a risk factor for osteoarthritis? *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2016; 59 (3): 196–206. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.02.007.

45. Regnaud J.P., Lefevre Colau M.M., Trinquart L., Nguyen C., Boutron I., Brosseau L., Ravaud P. High-intensity versus low-intensity physical activity or exercise in people with hip or knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (10): CD010203. DOI: 10.1002/14651858.CD010203.pub2.

46. Halilaj E., Hastie T.J., Gold G.E., Delp S.L. Physical activity is associated with changes in knee cartilage microstructure. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018; 26 (6): 770–774. DOI: 10.1016/j.joca.2018.03.009.

47. Nomura M., Sakitani N., Iwasawa H., Kohara Y., Takano S., Wakimoto Y., Kuroki H., Moriyama H. Thinning of articular cartilage after joint unloading or immobilization. An experimental investigation of the pathogenesis in mice. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017; 25 (5): 727–736. DOI: 10.1016/j.joca.2016.11.013.

48. Campbell T.M., Reilly K., Laneuville O., Uthoff H., Trudel G. Bone replaces articular cartilage in the rat knee joint after prolonged immobilization. *Bone.* 2018; 106: 42–51. DOI: 10.1016/j.bone.2017.09.018.

49. Soutakbar H., Lamb S.E., Silman A.J. The different influence of high levels of physical activity on the incidence of knee OA in overweight and obese men and women — a gender specific analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27 (10): 1430–1436. DOI: 10.1016/j.joca.2019.05.025.

50. Bricca A., Wirth W., Juhl C.B., Kemnitz J., Hunter D.J., Kwok C.K., Eckstein F., Culvenor A.G. Moderate physical activity may prevent cartilage loss in women with knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2019; 71 (2): 221–226. DOI: 10.1002/acr.23791.

51. Nagao M., Ishijima M., Kaneko H., Takazawa Y., Ikeda H., Kaneko K. Physical activity for knee osteoarthritis. *Clin. Calcium.* 2017; 27 (1): 25–30. PMID: 28017942.

52. Wallace I.J., Worthington S., Felson D.T., Jurmain R.D., Wren K.T., Maijanen H., Woods R.J., Lieber-

man D.E. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 114 (35): 9332–9336. DOI: 10.1073/pnas.1703856114.

53. Hafer J.F., Kent J.A., Boyer K.A. Physical activity and age-related biomechanical risk factors for knee osteoarthritis. *Gait Posture*. 2019; 70: 24–29. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2019.02.008.

54. Seedhom B.B. Conditioning of cartilage during normal activities is an important factor in the development of osteoarthritis. *Rheumatology*. 2006; 45: 146–149. DOI: 10.1093/rheumatology/kei197.

55. Munukka M., Waller B., Rantalainen T., Häkkinen A., Nieminen M.T., Lammentausta E., Kujala U.M., Paloneva J., Sipilä S., Peuna A., Kautiainen H., Selänne H., Kiviranta I., Heinonen A. Efficacy of progressive aquatic resistance training for tibiofemoral cartilage in postmenopausal women with mild knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (10): 1708–1717. DOI: 10.1016/j.joca.2016.05.007.

56. Koli J., Multanen J., Kujala U.M., Häkkinen A., Nieminen M.T., Kautiainen H., Lammentausta E., Jämsä T., Aho-la R., Selänne H., Kiviranta I., Heinonen A. Effects of exercise on patellar cartilage in women with mild knee osteoarthritis. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2015; 47 (9): 1767–1774. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000629.

57. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M., Hawker G.A., Henrotin Y., Hunter D.J., Kawaguchi H., Kwoh K., Lohmander S., Rannou F., Roos E.M., Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22 (3): 363–388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.

58. Bussmann J.B., Grootsholten E.A., Stam H.J. Daily physical activity and heart rate response in people with a unilateral transtibial amputation for vascular disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004; 85 (2): 240–244. DOI: 10.1016/s0003-9993(03)00485-4.

59. Miller R.H., Krupenevich R.L., Pruziner A.L., Wolf E.J., Schnall B.L. Medial knee joint contact force in the intact limb during walking in recently ambulatory service members with unilateral limb loss: a cross-sectional study. *Peer J*. 2017; 5: e2960. DOI: 10.7717/peerj.2960.

60. Bragaru M., Dekker R., Geertzen J., Dijkstra P. Amputees and sports: a systematic review. *Sports Med.* 2011; 41 (9): 721–740. DOI: 10.2165/11590420-000000000-00000.

61. Watt F.E., Corp N., Kingsbury S.R., Frobell R., Englund M., Felson D.T., Levesque M., Majumdar S., Wilson C., Beard D.J., Lohmander L.S., Kraus V.B., Roemer F., Conaghan P.G., Mason D.J. Towards prevention of post-traumatic osteoarthritis: report from an international expert working group on considerations for the design and conduct of interventional studies following acute knee injury. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (1): 23–33. DOI: 10.1016/j.joca.2018.08.001.

62. Driban J.B., Eaton C.B., Lo G.H., Ward R.J., Lu B., McAlindon T.E. Association of knee injuries with accelerated knee osteoarthritis progression: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res.* 2014; 66 (11): 1673–1679. DOI: 10.1002/acr.22359.

63. Riordan E.A., Little C., Hunter D. Pathogenesis of post-traumatic OA with a view to intervention. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2014; 28 (1): 17–30. DOI: 10.1016/j.berh.2014.02.001.

64. Friel N.A., Chu C.R. The role of ACL injury in the development of posttraumatic knee osteoarthritis. *Clin. Sports Med.* 2013; 32 (1): 1–12. DOI: 10.1016/j.csm.2012.08.017.

65. Luc B., Gribble P.A., Pietrosimone B.G. Osteoarthritis prevalence following anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and numbers-needed-to-treat

analysis. *J. Athl. Train.* 2014; 49 (6): 806–819. DOI: 10.4085/1062-6050-49.3.35.

66. Jones M.H., Spindler K.P. Risk factors for radiographic joint space narrowing and patient reported outcomes of post-traumatic osteoarthritis after ACL reconstruction: data from the MOON cohort. *J. Orthop. Res.* 2017; 35 (7): 1366–1374. DOI: 10.1002/jor.23557.

67. Narez G.E., Fischenich K.M., Donahue T.L.H. Experimental animal models of post-traumatic osteoarthritis of the knee. *Orthop. Rev. (Pavia)*. 2020; 12 (2): 8448. DOI: 10.4081/or.2020.8448.

68. Lattermann C., Jacobs C.A., Bunnell M.P., Jochimsen K.N., Abt J.P., Reinke E.K. Logistical challenges and design considerations for studies using acute anterior cruciate ligament injury as a potential model for early posttraumatic osteoarthritis. *J. Orthop. Res.: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*. 2017; 35 (3): 641–650. DOI: 10.1002/jor.23329.

69. Dare D., Rodeo S. Mechanisms of post-traumatic osteoarthritis after ACL injury. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014; 16 (10): 448. DOI: 10.1007/s11926-014-0448-1.

70. Wang L.J., Zeng N., Yan Z.P., Li J.T., Ni G.X. Post-traumatic osteoarthritis following ACL injury. *Arthritis Res. Ther.* 2020; 22 (1): 57. DOI: 10.1186/s13075-020-02156-5.

71. Low E.E., Inkellis E., Morshed S. Complications and revision amputation following trauma-related lower limb loss. *Injury*. 2017; 48 (2): 364–370. DOI: 10.1016/j.injury.2016.11.019.

72. Kobayashi L., Inaba K., Barmparas G., Criscuoli M., Lustenberger T., Talving P., Lam L., Demetriades D. Traumatic limb amputations at a level I trauma center. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg. Off Publ. Eur. Trauma Soc.* 2011; 37 (1): 67–72. DOI: 10.1007/s00068-010-0011-3.

73. Kesikburun S., Koroğlu Ö., Yaşar E., Güzelküçük Ü., Yazıcıoğlu K., Tan A.K. Comparison of intact knee cartilage thickness in patients with traumatic lower extremity amputation and nonimpaired individuals. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2015; 94 (8): 602–608. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000216.

74. Hensor E.M., Dube B., Kingsbury S.R., Tennant A., Conaghan P.G. Toward a clinical definition of early osteoarthritis: onset of patient-reported knee pain begins on stairs. Data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2015; 67 (1): 40–47. DOI: 10.1002/acr.22418.

75. Conaghan P.G., D'Agostino M.A., LeBars M., Baron G., Schmidely N., Wakefield R., Ravard P., Grassi W., Martin-Mola E., So A., Backhaus M., Malaise M., Emery P., Dougados M. Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-year prospective EULAR study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (4): 644–647. DOI: 10.1136/ard.2008.099564.

76. Norvell D.C., Czerniecki J.M., Reiber G.E., Maynard C., Pecoraro J.A., Weiss N.S. The prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis among veteran traumatic amputees and nonamputees. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2005; 86 (3): 487–493. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.04.034.

77. Beisheim E.H., Seth M., Horne J.R., Hicks G.E., Pohlig R.T., Sions J.M. Sex-specific differences in multisite pain presentation among adults with lower-limb loss. *Pain Pract.* 2021; 21 (4): 419–427. DOI: 10.1111/papr.12969.

78. Kwak C.-J., Kim Y.L., Lee S.M. Effects of elastic-band resistance exercise on balance, mobility and gait function, flexibility and fall efficacy in elderly people. *J. Phys. Ther. Sci.* 2016; 28 (11): 3189–3196. DOI: 10.1589/jpts.28.3189.

79. Major M.J., Fey N.P. Considering passive mechanical properties and patient user motor performance in lower limb prosthesis design optimization to enhance rehabilitation outcomes. *Phys. Ther. Rev.* 2017; 22 (3–4): 1–15. DOI: 10.1080/10833196.2017.1346033.

Дренирование малого таза после низкой передней резекции прямой кишки: за и против

Фоат Шайхутдинович Ахметзянов^{1,2}, Василий Иванович Егоров^{1,2*},
Гузель Радиковна Абдулганиева³

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань Россия;

³Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской
медицинской академии последипломного образования,
г. Казань, Россия

Реферат

Низкая передняя резекция прямой кишки, в отличие от иных резекций толстой кишки с формированием анастомоза, выделяется высокой частотой послеоперационных осложнений, повторных оперативных вмешательств, сопровождающихся высокой смертностью. С целью снижения этих показателей широкое распространение получили формирование превентивных кишечных стом и дренирование малого таза. Однако вопрос об эффективности дренирования малого таза после низких передних резекций прямой кишки на сегодняшний день остаётся неясным и спорным. Приведённый обзор литературы посвящён актуальности проблемы эффективности и анализу работ по изучению данного вопроса. Большинство рандомизированных исследований не доказало эффективность применения дренажа в колоректальной хирургии, но в этих работах, как правило, недостаточно или вовсе не уделено внимание дренированию малого таза после тотальной мезоректумэктомии. В данной работе проведён анализ исследований сторонников и противников дренирования малого таза после низкой передней резекции прямой кишки, приведены аргументы за и против дренирования полости малого таза. Хотя есть рандомизированные исследования, показывающие отсутствие преимуществ тазового дренажа, многие клиники используют дренирование полости малого таза после низкой передней резекции прямой кишки. Немаловажную роль в этом играют личный опыт хирурга и возникновение интраоперационных осложнений, таких как кровотечение, загрязнение, технические сложности при формировании колоректального анастомоза. Меньшая частота повторных операций при использовании тазовых дренажей свидетельствует о возможности проведения консервативного лечения. **Ключевые слова:** тотальная мезоректумэктомия, колоректальный анастомоз, несостоятельность анастомоза, передняя резекция прямой кишки, дренирование малого таза.

Для цитирования: Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Абдулганиева Г.Р. Дренирование малого таза после низкой передней резекции прямой кишки: за и против. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 902–907. DOI: 10.17816/KMJ2021-902.

Pelvic drain after low anterior resection of the rectum: pros and cons

F.Sh. Akhmetzyanov^{1,2}, V.I. Egorov^{1,2}, G.R. Abdulganieva³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Abstract

Low anterior resection, unlike other large bowel resections with anastomosis, is characterized by a high incidence of postoperative complications, repeated surgical interventions, accompanied by high mortality. To reduce these indicators, the creation of a protective stoma and drainage of the pelvis has become widespread. However, the efficiency of pelvic drainage after low anterior resection remains unclear and controversial. This literature review is devoted to the relevance of the problem of efficiency and analysis of studies on this issue. Most randomized trials have not proven the effectiveness of drainage in colorectal surgery, but in these studies, as a rule, little or

no attention was paid to draining the small pelvis after total mesorectal excision. This work analyzes the studies of supporters and opponents of pelvic drainage after low anterior resection of the rectum and provides arguments for and against drainage of the pelvic cavity. Although there are randomized trials showing no benefit of pelvic drainage, many clinics use pelvic drain after low anterior resection. The personal experience of the surgeon and the occurrence of intraoperative complications such as bleeding, contamination, technical difficulties in colorectal anastomosis formation has an important role to play in this. A lower rate of repeated operation in the use of pelvic drainage suggests the possibility of conservative treatment.

Keywords: total mesorectal excision, colorectal anastomosis, anastomotic leakage, low anterior resection, pelvic drain.

For citation: Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I., Abdulganieva G.R. Pelvic drain after low anterior resection of the rectum: pros and cons. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 902–907. DOI: 10.17816/KMJ2021-902.

Введение. Подходы к лечению рака прямой кишки за последние десятилетия значительно изменились с внедрением тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) и неоадьювантной химиолучевой терапии, которые способствовали увеличению доли сфинктеросохраняющих операций [1–4]. Одновременно с этим многими авторами отмечена высокая частота (20%) послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность швов колоректального анастомоза (НШКРА) и гнойно-септические осложнения со стороны малого таза [5–7]. Низкая передняя резекция прямой кишки, в отличие от иных резекций толстой кишки с формированием анастомоза, выделяется высокой частотой послеоперационных осложнений, повторных оперативных вмешательств, сопровождающихся высокой смертностью. С целью снижения этих показателей широкое распространение получили формирование превентивных кишечных стом (ПКС) и дренирование малого таза [8–11].

С целью дренирования полости малого таза можно использовать три типа дренажа: пассивный дренаж, активный дренаж и дренаж с ирригацией. Наиболее широко используют первые два, в то время как дренаж с ирригацией практически не применяют, поскольку он не даёт удовлетворительных результатов [12–14].

По мнению некоторых авторов, тазовый дренаж должен оказывать три положительных эффекта. Во-первых, это эвакуация скопления послеоперационных жидкостей (крови, серозной жидкости и т.п.). Во-вторых, тазовый дренаж может позволить раньше диагностировать НШКРА. В-третьих, тазовый дренаж способен предотвратить повторное оперативное вмешательство благодаря своевременной эвакуации патологических жидкостей [15]. Известно, что в пресакральном пространстве, которое лишено брюшинного покрова, всасывание жидкости и анастомотическое заживление происходят медленнее, чем в перитонизированной области [12]. Однако вопрос эффективности дренирования малого таза после низких передних ре-

зекций прямой кишки на сегодняшний день остаётся неясным и спорным [11, 16–23].

Целью данной работы был анализ исследований сторонников и противников дренирования малого таза после низкой передней резекции прямой кишки.

Дренирование полости малого таза — против. Большинство рандомизированных исследований не доказало эффективность применения дренажа в колоректальной хирургии, однако среди этих работ достаточно малое количество исследований, которые изучали эффективность дренирования малого таза после ТМЭ [24–31]. Ниже будут представлены работы, в которых целенаправленно изучали вопрос эффективности дренирования малого таза после низких передних резекций.

В. Menagem и соавт. в метаанализе на основании трёх рандомизированных исследований, включающих 660 пациентов после низкой передней резекции (330 человек с дренированием малого таза и 330 — без дренирования), получили следующие результаты. Общая смертность составила 0,7% (2/267) в группе пациентов с дренированием малого таза и 1,9% (5/261) — в группе без дренирования ($p=0,900$). Частота НШКРА составила 14,8% (49/330) в группе с дренированием и 16,7% (55/330) — без дренирования ($p=0,370$). Частота послеоперационной паретической кишечной непроходимости была значительно выше в группе больных с дренированием, чем в группе без дренажа [50/267, 18,7% против 33/261, 12,6%, отношение шансов (ОШ) 1,61, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–2,60; $p=0,050$].

Авторы сделали заключение, что профилактическое использование дренирования таза после формирования низкого колоректального анастомоза не влияет на частоту НШКРА и послеоперационной смертности, однако значительно увеличивает частоту послеоперационной паретической кишечной непроходимости. У большинства пациентов выполнена протекция анастомоза с формированием ПКС [32].

Таблица 1. Общая характеристика исследований

Показатели	Sagar et al. (1995)		Brown et al. (2001)		Zhang et al. (2011)		Denost et al. (2017)		Matsuda et al. (2018)	
	Д+	Д–	Д+	Д–	Д+	Д–	Д+	Д–	Д+	Д–
Пациенты, n	52	48	31	28	50	50	236	233	110	90
Уровень анастомоза	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий/ высокий	Низкий/ высокий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий
НКРА, %	7 (13,5)	5 (10,4)	3 (9,7)	5 (17,8)	2 (4)	1 (2)	38 (16,1)	42 (18)	24 (21,8)	19 (21,1)
Реоперации	1 (1,9)	2 (4,2)	НД	НД	1 (2)	0	39 (16,5)	49 (21)	НД	НД
Пролонгация дренажей, дни	7	—	3	—	7	—	4	—	3	—
Госпитализация, дни	13	11	7	7,5	НД	НД	12,2	12,2	НД	НД

Примечание: Д+ — пациенты с дренированием малого таза; Д– — пациенты без дренирования малого таза; НД — данные не найдены; НКРА — несостоятельность швов колоректального анастомоза.

В рамках крупного рандомизированного исследования GRECCAR 5 изучены результаты лечения 469 пациентов после низкой передней резекции прямой кишки: 233 человек с дренированием малого таза и 236 — без него. Частота гнойно-септических осложнений со стороны малого таза была 17,1% (80/469), практически аналогична в обеих группах: 16,1% в группе пациентов с дренированием против 18,0% — без дренирования ($p=0,580$). Не было различий в послеоперационных хирургических осложнениях (18,7% против 25,3%; $p=0,83$), частоте повторных операций (16,6% против 21,0%; $p=0,22$), продолжительности госпитализации (12,2 дня против 12,2 дня; $p=0,99$) и частоте ликвидации стомы (80,1% против 77,3%; $p=0,53$) между группами. Отсутствие ПКС было единственным независимым фактором тазового сепсиса (ОШ 1,757, 95% ДИ 1,078–2,864; $p=0,024$). Авторы сделали вывод, что использование тазового дренажа после низкой резекции при раке прямой кишки не приносит пользы пациенту [33].

К. Matsuda и соавт. изучили эффективность дренирования полости малого таза у 200 пациентов после лапароскопической низкой передней резекции с формированием ПКС. Абсцесс малого таза развился у 14 (12,7%) из 110 пациентов с дренированием малого таза, а в группе без дренирования — у 9 (10,0%) из 90 ($p=0,548$). Не было также выявлено различий по частоте НШКРА, времени до диагностики тазового сепсиса и типу его лечения. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что профилактическое применение тазового дренажа после лапароскопической низкой передней резекции прямой кишки с формированием ПКС не снижает частоту развития тазового сепсиса, и регулярное использование тазового дренажа не рекомендовано [34].

Н.У. Zhang и соавт. в представленном метаанализе, включающем 1803 пациента после хирургического лечения колоректального рака (низкие и высокие анастомозы), не выявили статистических различий в частоте развития НШКРА у пациентов с дренированием и без дренирования малого таза ($n=1803$, ОШ 1,14, 95% ДИ 0,80–1,62; $p=0,47$). Среди пациентов с низкими колоректальными анастомозами получены аналогичные результаты ($n=291$, ОШ 0,99, 95% ДИ 0,54–1,83; $p=0,98$). Кроме того, не было различий по частоте развития клинической и рентгенологической НШКРА. Авторы также не выявили достоверных различий частоты послеоперационных осложнений и смертности, повторных оперативных вмешательств. По мнению авторов, профилактическое дренирование малого таза не несёт пользы пациентам с любым внутрибрюшинным анастомозом, в том числе низким [35].

В табл. 1 представлены рандомизированные исследования, в которых не подтверждена эффективность дренирования полости малого таза [17, 19, 33, 34, 36]. Противники дренирования сообщают о таких осложнениях тазового дренирования, как перфорация кишечника и поражение сосудов в результате пролежней или чрезмерного присасывания при использовании аспирационных дренажей; создание потенциальных «входных ворот» для инфекции, повреждение органов и сосудов, боли во время удаления дренажа [37–40].

Дренирование полости малого таза — за. Несмотря на убедительность вышеописанных результатов, есть исследования, которые утверждают о необходимости дренирования полости малого таза.

К.С. Peters и соавт. в крупном рандомизированном многоцентровом исследовании,

включающем 924 пациента, доказали эффективность тазового дренирования после передней резекции прямой кишки с ТМЭ. В послеоперационном периоде НШКРА выявлена у 107 (11,6%) пациентов из 924: в группе пациентов с дренированием малого таза была в значительной степени более низкая частота НШКРА — у 76 (9,6%) из 792 пациентов, по сравнению с 31 (23,5%) из 132 пациентов в группе без дренирования ($p < 0,001$).

Кроме того, необходимость в повторных хирургических вмешательствах по поводу НШКРА также возникала значимо реже у пациентов с тазовыми дренажами, чем у пациентов без дренирования (56 из 76 против 30 из 31 соответственно; $p = 0,006$). Авторы предположили, что после ТМЭ образуется большое пресакральное и ретросакральное пространство, в котором могут развиваться гематома и/или серома, представляющие собой прекрасную среду для возбудителей инфекции, которая может распространяться, проникать в анастомоз и вызывать расхождение его краёв, а тазовый дренаж способен предотвратить этот процесс [11].

S. Tsujinaka и соавт. в исследовании, основанном на изучении лечения 196 пациентов с дренированием малого таза, сделали вывод, что тазовый дренаж позволяет раньше диагностировать НШКРА и снизить частоту повторных оперативных вмешательств. Из 21 пациента, у которых в послеоперационном периоде развилась НШКРА, у 15 человек удалось её разрешить консервативно, путём пролонгации тазового дренажа в среднем в течение 52 дней [15].

F. Rondelli и соавт. был проведён метаанализ трёх клинических рандомизированных и пяти нерандомизированных исследований по изучению эффективности тазового дренирования, основанных на данных 2277 пациентов. По результатам рандомизированных исследований авторы не выявили разницу в частоте НШКРА у пациентов с дренированием малого таза и без него (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,49–1,99; $I^2 = 0\%$). В то же время метаанализ пяти других исследований (1986 пациентов) выявил более низкую частоту НШКРА у пациентов с тазовым дренажем, чем у пациентов без дренажа (ОШ 0,42, 95% ДИ 0,28–0,62; $I^2 = 3\%$). Значимо более низкий уровень повторного вмешательства был в группе с дренажем, чем в группе без дренажа (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,18–0,46; $I^2 = 0\%$).

Противоречивые данные различных исследований по эффективности дренажа авторы объясняют тем, что при анализе и решении данной проблемы необходимо учитывать три фактора: тип дренажа (пассивный дре-

наж, активный дренаж или дренаж с ирригацией), показания для его установления и сроки его удаления. Выбор каждого из этих факторов часто происходит по усмотрению хирурга, таким образом, может различаться не только между различными исследованиями, но и в популяции одного исследования. Соответственно очень трудно добиться гомогенности именно в этом аспекте [16].

Заключение. Таким образом, проведённый обзор литературы показывает, что вопрос об эффективности дренирования полости малого таза спорен. Противоречивые результаты различных исследований в основном возникают вследствие трудности создания гомогенности выборок по типам и количеству дренажей, способу их установки и сроку пролонгации. Во многих исследованиях удаление дренажей происходило на 2–4-е сутки после операции, в то время как в среднем НШКРА возникала на 7-е сутки, поэтому невозможно оценить, каким образом повлиял бы тазовый дренаж на дальнейшую тактику, хотя авторы сообщают о том, что разницы в частоте повторных оперативных вмешательств не было.

Несмотря на то обстоятельство, что есть рандомизированные исследования, показывающие отсутствие преимуществ тазового дренажа, многие клиники и центры используют дренирование полости малого таза после низкой передней резекции прямой кишки с ТМЭ. Немаловажную роль в этом играют личный опыт хирурга и возникновение интраоперационных осложнений, таких как кровотечение, интраоперационное загрязнение, технические сложности при формировании колоректального анастомоза и ПКС.

Меньшая частота повторных операций при использовании тазовых дренажей свидетельствует о возможности проведения консервативного лечения (которое представляется предпочтительнее повторных оперативных вмешательств), потому что эффективный дренаж позволяет контролировать утечку из анастомоза и способствует заживлению анастомоза. Даже если повторная операция неизбежна, установленный тазовый дренаж позволяет несколько её отсрочить.

В настоящее время вопрос о дренировании малого таза после низкой передней резекции с ТМЭ не решён.

Участие авторов. Ф.Ш.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; В.И.Е. — сбор и обработка материалов, написание текста; Г.Р.А. — сбор и обработка материалов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Groningen J.T., Hagen P., Tollenaar R.A., Tuynman J.B., Marang-van de Mheen P.J., Doornebosch P.G., Graaf E.J. Evaluation of a completion total mesorectal excision in patients after local excision of rectal cancer: A word of caution. *J. National Comprehensive Cancer Network*. 2018; 16 (7): 822–828. DOI: 10.6004/jnccn.2018.7026.
2. Baik S.H., Kim N.K., Lim D.R., Hur H., Min B.S., Lee K.Y. Oncologic outcomes and perioperative clinicopathologic results after robot-assisted tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20 (8): 2625–2632. DOI: 10.1245/s10434-013-2895-8.
3. Asli L.M., Johannesen T.B., Myklebust T.A., Moller B., Eriksen M.T., Guren M.G. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer and impact on outcomes — A population-based study. *Radiotherapy and Oncol.* 2017; 123 (3): 446–453. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.04.012.
4. Shin Y.S., Park J.H., Yoon S.M., Kim J.C., Yu C.S., Lim S.B., Choi E.K., Seung D.A., Sang-Wook L., Jong H.K. Total mesorectal excision versus local excision after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer with lymph node metastasis: A propensity score-matched analysis. *Intern. J. Radiation Oncol. Biol. Physics.* 2018; 101 (3): 630–639. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.032.
5. McDermott F.D., Heeney A., Kelly M.E. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br. J. Surg.* 2015; 102 (5): 462–479. DOI: 10.1002/bjs.9697.
6. Kawada K., Takahashi R., Hida K., Sakai Y. Impact of transanal drainage tube on anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection. *Intern. J. Colorectal Dis.* 2018; 33 (3): 337–340. DOI: 10.1007/s00384-017-2952-z.
7. Hoshino N., Hida K., Sakai Y., Osada S., Idani H., Sato T., Saito N. Nomogram for predicting anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer. *Intern. J. Colorectal Dis.* 2018; 33 (4): 411–418. DOI: 10.1007/s00384-018-2970-5.
8. Mrak K., Uranitsch S., Pedross F., Heuberger A., Klingler A., Jagoditsch M., Tschmelitsch J. Diverting ileostomy versus no diversion after low anterior resection for rectal cancer: A prospective, randomized, multicenter trial. *Surgery.* 2016; 159 (4): 1129–1139. DOI: 10.1016/j.surg.2015.11.006.
9. Shiomi A., Ito M., Maeda K., Kinugasa Y., Ota M., Yamaue H., Saito N. Effects of a diverting stoma on symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: A propensity score matching analysis of 1,014 consecutive patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 220 (2): 186–194. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.017.
10. Anderin K., Gustafsson U.O., Thorell A., Nygren J. The effect of diverting stoma on postoperative morbidity after low anterior resection for rectal cancer in patients treated within an ERAS program. *Eur. J. Surg. Oncol. (EJSO).* 2015; 41 (6): 724–730. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.03.234.
11. Peters K.C., Tollenaar R.A., Marijnen C.A., Klein Kranenbarg E., Steup W.H., Wiggers T., Rutten H.J., van de Velde C.J. Dutch Colorectal Cancer G. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br. J. Surg.* 2005; 92 (2): 211–216. DOI: 10.1002/bjs.4806.
12. Galandiuk S., Fazio V.W. Postoperative irrigation-suction drainage after pelvic colonic surgery. A prospective randomized trial. *Dis. Colon Rectum.* 1991; 34: 223–228. DOI: 10.1007/BF02090161.
13. Guerra F., Giuliani G., Coletta D., Boni M., Rondelli F., Bianchi P.P., Coratti A. A meta-analysis of randomized controlled trials on the use of suction drains following rectal surgery. *Digestive Surg.* 2018; 35: 482–490. DOI: 10.1159/000485139.
14. Numata M., Godai T., Shirai J., Watanabe K., Inagaki D., Hasegawa S., Yukawa N. A prospective randomized controlled trial of subcutaneous passive drainage for the prevention of superficial surgical site infections in open and laparoscopic colorectal surgery. *Intern. J. Colorectal Dis.* 2014; 29 (3): 353–358. DOI: 10.1007/s00384-013-1810-x.
15. Tsujinaka S., Kawamura Y.J., Konishi F., Maeda T., Mizokami K. Pelvic drainage for anterior resection revisited: use of drains in anastomotic leaks. *ANZ J. Surg.* 2008; 78: 461–465. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2008.04535.x.
16. Rondelli F., Bugiantella W., Vedovati M.C., Balzarotti R., Avenia N., Mariani E., Agnelli G., Becattini C. To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and metaanalysis. *Colorectal Dis.* 2013; 16: O35–O42. DOI: 10.1111/codi.12491.
17. Sagar P.M., Hartley M.N., Mcfie J.B., Mancey-Jones P., Sedman, May J. Randomized trial of pelvic drainage after rectal resection. *Dis. Colon Rectum.* 1995; 38: 254–258. DOI: 10.1007/BF02055597.
18. Merad F., Hay J.M., Fingerhut A., Yahchouchi E., Laborde Y., Pélissier E., Msika S., Flamant Y. Is prophylactic pelvic drainage useful after elective rectal or anal anastomosis? A multicenter controlled randomized trial. French Association for Surgical Research. *Surgery.* 1999; 125: 529–535. DOI: 10.1016/S0039-6060(99)70205-9.
19. Brown S.R., Seow-Choen F., Eu K.W., Heah S.M., Tang C.L. A prospective randomized study of drains in intra-peritoneal rectal anastomoses. *Tech. Coloproctol.* 2001; 5: 89–92. DOI: 10.1007/s101510170005.
20. Lohsiriwat V. Pelvic drain after colorectal anastomosis: useful or useless. *Translational Cancer Res.* 2016; 5 (7): 1404–1407. DOI: 10.21037/tcr.2016.12.48.
21. An V., Chandra R., Lawrence M. Anastomotic failure in colorectal surgery: Where are we at? *Indian J. Surg.* 2018; 80 (2): 163–170. DOI: 10.1007/s12262-018-1745-0.
22. Emile S.H., El-Hamed A., Tito M. Routine drainage of colorectal anastomoses: an evidence-based review of the Current literature. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2017; 2017: 6253898. DOI: 10.1155/2017/6253898.
23. Jesus E.C., Karliczek A., Matos D., Castro A.A., Atallah A.N. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (4): CD002100. DOI: 10.1002/14651858.CD002100.pub2.
24. Karliczek A., Jesus E.C., Matos D., Castro A.A., Atallah A.N., Wiggers T. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2006; 8: 259–265. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.00999.x.
25. Petrowsky H., Demartines N., Rousson V., Clavien P.A. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analyses. *Ann. Surg.* 2004; 240: 1074–1084; discussion 1084–1085. DOI: 10.1097/01.sla.0000146149.17411.c5.
26. Podda M., Di Saverio S., Davies R.J., Atzeni J., Balestra F., Virdis F., Reccia I., Jayant K., Agresta F., Pisano A. Prophylactic intra-abdominal drainage following colorectal anastomoses. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Surg.*

2020; 219 (1): 164–174. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.05.006.

27. Urbach D.R., Kennedy E.D., Cohen M.M. Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* 1999; 229: 174–180. DOI: 10.1097/00000658-199902000-00003.

28. Alfonsi P., Slim K., Chauvin M., Mariani P., Faucheron J.L., Fletcher D. French guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *J. Visceral Surg.* 2014; 151 (1): 65–79. DOI: 10.1016/j.jvisc.2013.10.006.

29. Ishizaki M., Matsui K., Kaibori M. Pros and cons of abdominal drain in digestive surgery. In: *Enhanced recovery after surgery*. 2018; 45–55. DOI: 10.1007/978-981-10-6796-9_5.

30. Samaiya A. To drain or not to drain after colorectal cancer surgery. *Indian J. Surg.* 2015; 77 (3): 1363–1368. DOI: 10.1007/s12262-015-1259-y.

31. Wang Z., Chen J., Su K., Dong Z. Abdominal drainage versus no drainage post-gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (5): CD008788. DOI: 10.1002/14651858.CD008788.pub3.

32. Menahem B., Vallois A., Alves A., Lubrano J. Prophylactic pelvic drainage after rectal resection with extraperitoneal anastomosis: is it worthwhile? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern. J. Colorectal Dis.* 2017; 32 (11): 1531–1538. DOI: 10.1007/s00384-017-2891-2898.

33. Denost Q., Rouanet P., Faucheron J.L., Panis Y., Meunier B., Cotte E., Meurette G., Kirzin S., Sabbagh C., Loriau J., Benoist S., Mariette C., Sielezneff I., Lelong B., Mauvais F., Romain B., Barussaud M.L., Germain C., Picat M.Q., Rullier E., Laurent C.; French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR). To drain or not to

drain infraperitoneal anastomosis after rectal excision for cancer. *Ann. Surg.* 2017; 265 (3): 474–480. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001991.

34. Matsuda K., Yokoyama S., Hotta T., Watanabe T., Tamura K., Iwamoto H., Mizumoto Y., Yamaue H. Pelvic drain after laparoscopic low anterior resection for rectal cancer in patients with diverting stoma. *Surg. Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2018; 28 (2): 82–85. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000517.

35. Zhang H.Y., Zhao C.L., Xie J., Ye Y.W., Sun J.F., Ding Z.H., Ding L. To drain or not to drain in colorectal anastomosis: a meta-analysis. *Intern. J. Colorectal Dis.* 2016; 31 (5): 951–960. DOI: 10.1007/s00384-016-2509-6.

36. Zhang W., Luo B., Pang M.H., Li P. Prophylactic abdominal drainage in patients with colorectal anastomosis: a prospective study. *Chin. J. Dig. Surg.* 2011; 10 (6): 427–429.

37. Moloo H., Etzioni D.A. Intraoperative adjuncts in colorectal surgery. *Surg. Clin. North Am.* 2013; 93: 33–43. DOI: 10.1016/j.suc.2012.09.007.

38. Mujagic E., Zeindler J., Coslovsky M., Hoffmann H., Soysal S.D., Mechera R., Kraus R. The association of surgical drains with surgical site infections — A prospective observational study. *Am. J. Surg.* 2018; 217 (1): 17–23. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.06.015.

39. Gilbert A., Ortega-Deballon P., Di Giacomo G., Cheynel N., Rat P., Facy O. Intraoperative drains move. *J. Visceral Surg.* 2018; 155 (2): 105–110. DOI: 10.1016/j.jvisc.2017.10.001.

40. Raskin E.R., Madoff R.D. Complications of rectal cancer surgery. In: *Modern management of cancer of the rectum*. 2015; 447–459. DOI 10.1007/978-1-4471-6609-2_29.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких: актуальная проблема здоровьесбережения современной медицины

Светлана Владимировна Райкова^{1,2*}, Наталия Евгеньевна Комлева^{1,2},
Анатолий Николаевич Микеров^{1,2}, Марина Валериановна Потапова²,
Аркадий Иванович Завьялов², Анастасия Сергеевна Потапова³

¹Саратовский медицинский научный центр гигиены Федерального
научного центра медико-профилактических технологий управления
рисками здоровью населения, г. Саратов, Россия;

²Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского, г. Саратов, Россия;

³Саратовский государственный технический университет
им. Ю.А. Гагарина, г. Саратов, Россия

Реферат

Хроническая обструктивная болезнь лёгких — одна из наиболее актуальных проблем современного медицинского сообщества. Несмотря на внедрение в практическую медицину постоянно обновляющихся схем ранней диагностики и лечения, по-прежнему сохраняется тенденция к росту количества заболевших, недообследованных пациентов и прогностически неблагоприятных исходов. В обзоре представлены данные эпидемиологических исследований, подтверждающих повсеместную широкую распространённость заболевания, сопровождающегося быстрой инвалидизацией, высокой смертностью и значительным экономическим ущербом. В обзоре перечислены основные экзогенные и эндогенные факторы риска развития хронической обструктивной болезни лёгких, в том числе профессиональной этиологии. Обращено внимание на возможность профилактики заболевания в профессиональной среде при должной мотивации пациента и приложении экономических усилий. В статье рассмотрены основные причины гиподиагностики и поздней диагностики заболевания. Модификация индивидуального образа жизни вносит неоспоримый вклад в профилактику хронической обструктивной болезни лёгких и улучшение прогноза в случае развившегося процесса. При организации ведения данной категории людей и создания специальных школ следует учитывать определённые психологические особенности таких пациентов, снижающие приверженность к лечению. Большое значение имеет создание классификации «эндотипов» хронической обструктивной болезни лёгких, а также достаточная информированность населения о данном заболевании с целью его максимально ранней диагностики.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких, распространённость, факторы риска, обзор.

Для цитирования: Райкова С.В., Комлева Н.Е., Микеров А.Н., Потапова М.В., Завьялов А.И., Потапова А.С. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: актуальная проблема здоровьесбережения современной медицины. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 908–915. DOI: 10.17816/KMJ2021-908.

Chronic obstructive pulmonary disease: an urgent problem of health saving of modern medicine

S.V. Raikova^{1,2}, N.E. Komleva^{1,2}, A.N. Mikerov^{1,2}, M.V. Potapova², A.I. Zavyalov², A.S. Potapova³

¹Saratov Hygiene Medical Research Center of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Saratov, Russia;

²Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia;

³Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, Saratov, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is one of the most urgent problems of the modern medical community. Despite the introduction of constantly updated schemes of early diagnosis and treatment into practical medicine, there is still an upward trend in the number of cases, under-examined persons, and prognostically unfavorable outcomes. The review highlights the findings of epidemiological studies confirming the widespread prevalence of the disease, accompanied by rapid disability progression, high mortality, and significant economic damage. The review lists the main exogenous and endogenous risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease, including occupational etiology. Attention is drawn to the possibility of disease prevention in a professional environment with the proper motivation of the patient and the application of economic efforts. The article discusses the main causes of underdiagnosis and late diagnosis of the disease. Lifestyle modification makes an undeniable contribution to the prevention of chronic obstructive pulmonary disease and improving prognosis in the developed disease. Certain psychological characteristics that reduce adherence to treatment of such patients should be considered in organizing the management of this category of persons and creating special schools. It is important to create a classification of “endotypes” of chronic obstructive pulmonary disease, as well as sufficient public awareness about this disease with the aim of the earliest possible diagnosis.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, occupational chronic obstructive pulmonary disease, prevalence, risk factors, review.

For citation: Raikova S.V., Komleva N.E., Mikerov A.N., Potapova M.V., Zavyalov A.I., Potapova A.S. Chronic obstructive pulmonary disease: an urgent problem of health saving of modern medicine. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 908–915. DOI: 10.17816/KMJ2021-908.

Распространённость хронических бронхо-лёгочных заболеваний — серьёзная проблема для мирового медицинского сообщества. По данным Федеральной службы государственной статистики и Министерства здравоохранения России, с 2000 по 2018 г. число людей с впервые зарегистрированными заболеваниями органов дыхания увеличилось с 46 170 до 52 833 человек [1].

На современном этапе среди различной патологии дыхательной системы лидирующее место занимает хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ). В РФ ХОБЛ занимает 1-е место (55%) в структуре распространённости болезней органов дыхания, значительно опережая бронхиальную астму (19%) и пневмонию (14%) [2]. По оценке проекта Burden of Obstructive Lung Disease Study (BOLD) и данным других крупномасштабных эпидемиологических исследований, в мире зарегистрировано 384 млн случаев ХОБЛ [3]. Однако, по данным ряда эпидемиологических исследований, это число может достигать 600 млн [4], и, несмотря на проводимый комплекс профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, заболеваемость ХОБЛ продолжает расти во всём мире.

Увеличение продолжительности жизни в развитых экономических странах закономерно приведёт к увеличению длительности воздействия факторов риска на организм и дальнейшему росту заболеваемости ХОБЛ [5]. Среди всех регионов Всемирной организации здравоохранения самая высокая распространённость ХОБЛ

зарегистрирована в регионе Северной и Южной Америки (14,53%), а самая низкая — в регионе Юго-Восточной Азии и западной части Тихого океана (8,80%) [6], в Европе (12%) [5, 7].

Результаты локальных исследований, проведённых в регионах Российской Федерации, подтверждают высокую частоту данной патологии. В Самарской области распространённость ХОБЛ среди населения старше 30 лет составила 14,5% (18,7% среди мужчин и 11,2% среди женщин) [8]. В Иркутской области у мужчин возрастной группы от 18 до 49 лет среди городского населения составила 3,1%, среди сельского населения — 6,6%, в возрастной группе от 50 до 69 лет ХОБЛ выявлена у 10,1% мужчин, проживающих в городе, и у 22,6% — в сельской местности, среди мужчин старше 70 лет, проживающих в сельской местности, заболевание обнаружено практически у каждого второго [9]. В Нижнем Новгороде ХОБЛ диагностирована у 12,8% обследованных мужчин и 4,9% женщин [10].

При этом ряд исследований доказывает, что эти данные не отражают действительную картину [11]. В 2017 г. в России зарегистрированы 2,5 млн больных ХОБЛ, но, согласно оценке экспертов, реальное количество может быть в несколько раз больше и достигать 16 млн человек [12].

По инициативе проекта Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD) и при поддержке ведущих региональных научно-исследовательских центров в 2010 г. было проведено интервьюирование 7164 добровольных

участников из 12 регионов Российской Федерации. По полученным данным, распространённость ХОБЛ среди людей с респираторными симптомами составила 21,8%, а в общей популяции — 15,3%, что более чем в 9 раз превышает официальные статистические показатели [13].

Можно предположить, что подобные расхождения в показателях распространённости ХОБЛ обусловлены трудностью в диагностике ХОБЛ и отсутствием учёта больных на ранней стадии, а также недостаточной информированностью населения об этом заболевании [11]. Таким образом, целесообразно проведение популяционных продольных исследований по изучению распространённости и заболеваемости ХОБЛ у разных групп населения.

Заболеваемость ХОБЛ у людей трудоспособного возраста — важная социально-экономическая проблема. Помимо экономических потерь, связанных с утратой трудоспособности населения с данной патологией, большое экономическое значение имеют ежегодные затраты системы здравоохранения на диагностические и лечебные мероприятия данной категории пациентов.

В 2010 г. в США общие национальные расходы, связанные с ХОБЛ и её последствиями, составили 36 млрд долларов [14]. В Испании больные ХОБЛ трудоспособного возраста составляют 41%, в то время как в США этот показатель достигает 82% [15]. Для России характерна высокая частота выхода на инвалидность, достигающая в некоторых регионах половины всех заболевших [12]. Экономическое бремя ХОБЛ в России в 2016 г. составило 170,3 млрд рублей, 18,8% всех затрат от болезней органов дыхания [16]. Быстрое прогрессирование заболевания и невозможность полного излечения приводят к достаточно ранней инвалидизации пациентов.

В структуре смертности населения ХОБЛ занимает 4-е место [17, 18]. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год в мире от ХОБЛ погибают около 2,75 млн человек, что составляет 4,8% среди всех причин смерти [17]. Смертность от ХОБЛ в США составляет 18,6 случая на 100 тыс. населения, в Европе от 2,3 (Греция, Швеция, Исландия и Норвегия) до 80 (Румыния) случаев на 100 тыс. населения [5], в России — 16,2 случая на 100 тыс. населения [19]. Наиболее высокие показатели смертности были отмечены в Китае (131,5 случая на 100 тыс.) и в Индии (102,3 случая на 100 тыс. населения) [20]. Несмотря на проводимый комплекс профилактических и лечебно-диагностических мероприятий,

в России за последние 20 лет смертность от ХОБЛ увеличилась в 3 раза у мужчин старше 75 лет и в 15 раз у женщин старше 55 лет [21].

Несмотря на актуальность патологии, данные о распространённости и смертности от ХОБЛ в РФ весьма немногочисленны и слабо отражают истинное положение. Одна из причин этого — недооценка значимости в регионах данного заболевания как самостоятельной нозологической единицы и причины смерти. Высокая смертность больных ХОБЛ связана с тем, что заболевание диагностируют на поздних стадиях, когда лечение не позволяет повлиять на неуклонно прогрессирующий патологический процесс. По мнению экспертов, к 2030 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди всех причин смертности от неинфекционной патологии [18].

В настоящее время ХОБЛ определяют как заболевание с персистирующими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока вследствие бронхоальвеолярных нарушений под воздействием повреждающих частиц или газов [3]. Среди различных воздушных поллютантов наибольшее значение имеет сигаретный дым. Распространённости заболевания способствует рост потребления табачных изделий, кальяна и электронных сигарет, которые также признаны факторами риска ХОБЛ [22–24], при этом привычка курить зачастую формируется уже в подростковом возрасте [25].

Несмотря на то обстоятельство, что курение табака — один из основных факторов риска развития ХОБЛ, установлено, что данное заболевание развивается только у 15–20% курящих людей [26]. С другой стороны, установлено, что от 25 до 45% больных ХОБЛ никогда не употребляли табачные изделия, и появление болезни у них может быть связано с воздействием вредных профессиональных факторов, влиянием окружающей среды, а также эндогенными причинами [27, 28].

Важную роль в развитии ХОБЛ имеет длительный контакт с промышленными аэрозолями, содержащими в качестве компонентов дисперсной системы пылевые частицы, раздражающие химические и биологические агенты [29, 30]. В России ХОБЛ включена в список профессиональных заболеваний только в 2012 г. (приказ Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 №417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»). Среди профессий, входящих в группу наиболее угрожающих по развитию ХОБЛ, выделяют такие, как шахтёры, горнорабочие, проходчики, шлифовщики, полировщики, газосварщики, работники животноводческих ферм и комплек-

сов, зернохранилищ и элеваторов, растениеводческие, пожарные, лица, занятые в нефтехимической, металлургической, текстильной, пищевой промышленности [31].

С появлением новых видов деятельности изучение влияния профессиональных факторов на риск развития ХОБЛ в современных условиях становится одной из актуальных проблем в медицине [3, 32]. В результате анализа 25 исследований, опубликованных в PubMed, доказано влияние окислов азота, бенз[а]пирена, формальдегида, оксида углерода, гидроксибензола и его производных, твёрдых взвешенных частиц различного фракционного состава на функцию внешнего дыхания у больных ХОБЛ [33]. Следует заметить, что до настоящего времени отсутствует единый стандартизированный подход к диагностике ХОБЛ профессионального генеза [32].

Ещё один из основных факторов риска развития ХОБЛ — климатогеографический регион проживания. Критические температуры окружающей среды запускают механизмы, приводящие к нарушению процессов регуляции, обеспечивающие функционирование дыхательной системы на оптимальном уровне [34, 35].

К эндогенным факторам риска развития ХОБЛ относятся генетическая предрасположенность, бронхиальная гиперреактивность, бронхиальная астма [36] и тяжёлые респираторные инфекции в анамнезе [3]. Один из видов генетической патологии, предрасполагающих к развитию ХОБЛ, — врождённый дефицит α_1 -антитрипсина [3]. Это достаточно редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, встречающееся менее чем у 1% населения [37]. Однако дефицит фермента у людей, работающих в контакте с раздражающими газами и токсическими аэрозолями, — неблагоприятный прогностический признак более раннего начала и быстрого прогрессирования заболевания с развитием эмфиземы, фиброза и дыхательной недостаточности.

Снижение функции лёгких и больший риск развития ХОБЛ показаны также у людей с «нулевыми» генотипами τ_1 -глутатион-S-трансфераз (GSTT1) и глутатион-S-трансфераз μ -класса (GSTM1) [38]. Другое исследование показало, что однонуклеотидная полиморфная замена у MMP12 (rs2276109) связана с положительным влиянием на функции лёгких у детей с астмой и курильщиков, а также снижает риск ХОБЛ у взрослых курильщиков [39].

У людей, контактирующих по роду профессии с факторами риска развития бронхолёгочной патологии, нередко отмечают позднее

диагностирование ХОБЛ. Этому способствуют недостаточное внимание к своему здоровью, отсутствие информированности об особенностях клинического течения заболевания и первых симптомов ХОБЛ [40].

Наличие таких симптомов, как кашель и выделение мокроты, работающие связывали с другими причинами, чаще с курением, считая это «нормальным» явлением [41]. Больные ХОБЛ обращаются за медицинской помощью уже на поздних стадиях заболевания, когда возможности терапии сильно ограничены [2]. Менее 6% пациентов информированы на врачебном приёме о наличии у них ранней стадии ХОБЛ [4]. Ещё одна из причин поздней диагностики ХОБЛ — сознательное «замалчивание» о появившихся симптомах из-за страха потерять работу [42]. При этом врачи, особенно в ходе проведения массовых периодических медицинских осмотров, недооценивают данные физикальных и инструментальных методов исследования [43].

Таким образом, в системе профилактики ХОБЛ профессионального генеза важнейшее значение имеют качественно проведённые предварительные и периодические медицинские осмотры.

С 1 апреля 2021 г. вступил в действие приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.01.2021 №29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры», в соответствии с которым, проведение медицинских осмотров предусматривает более углублённый сбор сведений о состоянии здоровья обследуемого, введение возможности регулярно взаимодействовать с медучреждением, наблюдающим за ним по месту жительства, и передавать данные обследований в Фонд социального страхования.

При прохождении осмотра обязательным стало анкетирование работников в возрасте 18 лет и старше в целях сбора анамнеза, выявления отягощённой наследственности, жалоб, симптомов, характерных для ряда неинфекционных заболеваний и состояний, в том числе ХОБЛ. Введена дополнительная цель медосмотров — формирование групп риска по развитию профзаболеваний [44].

На современном этапе точность и адекватность оценки распространённости ХОБЛ в популяции определяется как правильной трактовкой понятия ХОБЛ, так и тем, какие методы выбраны для диагностического тестирования.

Ранее аббревиатура «ХОБЛ» расшифровывалась как «хронические обструктивные болезни лёгких» [45] и включала разные по патогенезу и клиническим проявлениям болезни, объединённые вместе благодаря наличию частично обратимой прогрессирующей обструкции дыхательных путей. Под это определение попадали хронический обструктивный бронхит, эмфизема лёгких, тяжёлые формы бронхиальной астмы, хронический облитерирующий бронхолит, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, биссиноз. Этот обобщённый подход существенно затруднял эпидемиологические исследования, разработку критериев диагностики и принципов терапии ввиду различий патогенеза нозологий, входивших в понятие ХОБЛ.

В настоящее время необходим единообразный подход к диагностике ХОБЛ, так как заключения, основанные на разных критериях оценки и использовании разных диагностических процедур, приводят к искажениям истинной распространённости данной патологии, гиподиагностике. Одним из наиболее распространённых методов для подтверждения диагноза и оценки тяжести ХОБЛ во многих медицинских учреждениях России остаётся спирометрия [46]. Важным дополнением к уже существующим диагностическим возможностям можно отнести бодиплетизмографию, что позволяет объективно оценить нарушения вентилиционной способности лёгких [47, 48].

Для сохранения здоровья населения особое значение имеет ранняя диагностика ХОБЛ с целью назначения адекватной терапии. Улучшению диагностики способствует грамотная совокупная оценка клинико-anamnestических и эпидемиологических данных в сочетании с типичными для данной бронхолёгочной патологии результатами инструментальных исследований.

Большое значение в сохранении трудоспособности и качества жизни пациентов имеет их высокая осведомлённость о возможном возникновении ХОБЛ и её последствиях.

Одно из основных препятствий для успешного лечения обострений ХОБЛ, с которыми связан наибольший экономический ущерб [49], — отсутствие доверительных партнёрских отношений между врачом и пациентом, что приводит к занижению пациентом значимости врачебных рекомендаций и, как следствие,

несоблюдению медикаментозного режима. Кроме того, пациенты, страдающие ХОБЛ, имеют определённые психологические особенности: низкая мотивация, нарушение способности к восприятию и переработке информации, низкий психосоциальный статус, которые необходимо учитывать при организации ведения данных больных [50].

С целью профилактики развития ХОБЛ, а также предотвращения прогрессирующего течения заболевания необходимо усилить разъяснительную работу с пациентами путём создания специальных школ больных ХОБЛ. В настоящее время в странах Европы успешно применяют программу реабилитации пациентов с ХОБЛ, проводимую с целью мониторинга состояния пациента и назначения адекватной терапии [51]. Малоподвижные больные и проживающие на отдалённых территориях участвуют в подобных программах с использованием средств телемониторинга [52]. Реабилитацию с применением средств телемедицины активно внедряют на территории РФ, обеспечивая контроль эффективности терапии и способствуя снижению смертности от ХОБЛ [53].

Для повышения качества диагностических и лечебно-профилактических мероприятий важно в процессе обучения врачей, особенно первичного медицинского звена, включать программы, направленные на повышение информированности о факторах риска развития ХОБЛ, ранних симптомах заболевания, физических, лабораторных и инструментальных критериях постановки диагноза, что особенно значимо в профпатологии для сохранения трудоспособности и повышения профессионального долголетия у работающих. Важно понимать, что ХОБЛ — достаточно гетерогенное заболевание, при котором субъективные жалобы могут не соответствовать степени бронхообструкции, поэтому большое значение имеет создание классификации «эндотипов» ХОБЛ, а также достаточная информированность населения о данном заболевании с целью его максимально ранней диагностики.

Участие авторов. С.В.Р., М.В.П. и А.И.З. — сбор и обработка материала, написание текста; Н.Е.К. — концепция и дизайн статьи; А.Н.М. — руководитель работы; А.С.П. — сбор и обработка материала, перевод текста на английский язык.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Российский статистический ежегодник 2019*. Федеральная служба государственной статистики. 2019. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2019.pdf (дата обращения 04.07.2021). [*Russian statistical yearbook 2019*. Federal state statistic service 2019. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2019.pdf (access date: 04.07.2021). (In Russ.)]
2. Балунув П.А., Хитров А.Н. Фармакоэкономические аспекты применения бронхолитиков в терапии ХОБЛ: реальная клиническая практика. *Мед. совет.* 2018; (21): 96–104. [Balunov P.A., Khitrov A.N. Pharmacoeconomic aspects of the use of bronchodilators in the management of COPD: real clinical practice. *Meditsinsky Sovet.* 2018; (21): 96–104. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-96-104.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease COPD*. (2020 Report). <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19-WMV.pdf> (access date: 04.07.2021).
4. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространённости хронических бронхолегочных заболеваний. *Бюлл. физиол. и патологии дыхания*. 2017; (64): 94–100. [Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. Modern aspects of prevalence of chronic bronchopulmonary diseases. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya*. 2017; (64): 94–100. (In Russ.)] DOI: 10.12737/article_5936346fdcf3.32482903.
5. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г., Бродская Т.А., Ощепкова Е.В., Белевский А.С., Жернакова Ю.В., Айсанов З.Р., Овчаренко С.И., Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью лёгких. *Системные гипертензии*. 2020; 17 (3): 7–34. [Chazova I.E., Nevzorova V.A., Ambatiello L.G., Brodskaya T.A., Oshchepkova E.V., Belevskii A.S., Zhernakova J.V., Aisanov Z.R., Ovcharenko S.I., Chuchalin A.G. Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Sistemnye gipertenzii*. 2020; 17 (3): 7–34. (In Russ.)] DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200294.
6. Varmaghani M., Dehghani M., Heidari E., Sharifi F., Moghaddam S.S., Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr. Health J.* 2019; 25 (1): 47–57. DOI: 10.26719/emhj.18.014.
7. Adeyoye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papana A., Theodoratou E., Nair H., Gasevic D., Sridhar D., Campbell H., Chan K.Y., Sheikh A., Rudan I.; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). J. Glob. Health*. 2015; 5 (2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05.020415.
8. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких*. М.: Российское респираторное общество. 2013. <https://mzur.ru/upload/iblock/aaf/KHOBL.pdf> (дата обращения: 03.07.2021) [*Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. M.: Russian Respiratory Society. 2013. <https://mzur.ru/upload/iblock/aaf/KHOBL.pdf> (access date: 03.07.2021). (In Russ.)]
9. Краснова Ю.Н. Медико-социальная экспертиза пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких: взгляд клинициста. *Сибирский мед. ж. (Иркутск)*. 2015; 132 (1): 128–132. [Krasnova Y.N. Medical social expertise of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the opinion of the clinician. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2015; 132 (1): 128–132. (In Russ.)]
10. Постникова Л.Б., Костров В.А., Болдина М.В., Зеляева Н.В. Распространённость хронической обструктивной болезни лёгких в крупном промышленном центре (Нижний Новгород). *Пульмонология*. 2011; (2): 5–8. [Postnikova L.B., Kostrov V.A., Boldina M.V., Zelyaeva N.V. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a large industrial center (Nizhny Novgorod). *Pulmonologiya*. 2011; (2): 5–8. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-5-8.
11. Nugmanova D., Feshchenko Y., Iashyna L., Gyryna O., Malynovska K., Mammadbayov E., Akhundova I., Nurkina N., Tariq L., Makarova J., Vasylyev A. The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in Commonwealth of Independent States (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18: 26. DOI: 10.1186/s12890-018-0589-5.
12. Овчаренко С.И., Айсанов З.Р., Лещенко И.В. *Хроническая обструктивная болезнь лёгких*. Руководство для практикующих врачей. М: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 192 с. [Ovcharenko S.I., Aisanov Z.R., Leshchenko I.V. *Hronicheskaya obstruktivnaya bolezнь legkih*. Rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej. (Chronic obstructive pulmonary disease. A guide for practicing physicians.) Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 192 p. (In Russ.)]
13. Итоги проекта GARD: число пациентов, страдающих ХОБЛ и бронхиальной астмой, может в разы превышать официальную статистику. *Мед. совет.* 2014; (16): 5. [Results of the GARD project: the number of patients with COPD and bronchial asthma can exceed official statistics. *Meditsinskiy sovet*. 2014; (16): 5. (In Russ.)]
14. Ford E.S., Murphy L.B., Khavjou O., Giles W.H., Holt J.B., Croft J.B. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged ≥18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. *Chest*. 2015; 147 (1): 31–45. DOI: 10.1378/chest.14-0972.
15. Hattori K., Kida K. Management of older adults with COPD. *Nihon. Rinsho*. 2016; 74 (5): 858–863. PMID: 27254959.
16. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации в 2016 году. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 159–166. [Kontseva A.V., Mukaneyeva D.K., Balanova Yu.A., Khudakov M.B., Drapkina O.M. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. *Pulmonologiya*. 2019; 29 (2): 159–166. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166.
17. Вёрткин А.Л., Шпагина Л.А. *ХОБЛ*. Руководство для практических врачей. М: Издательство «Э». 2018; 144 с. [Vjortkin A.L., Shpagina L.A. *KhOBL*. Rukovodstvo dlja prakticheskikh vrachej. (COPD. A guide for practical doctors.) M.: Izdatel'stvo "E". 2018; 144 p. (In Russ.)]
18. *Проблема лёгочных заболеваний в России: резолюция круглого стола*. <https://vspru.ru/media/853321/4.pdf> (дата обращения: 04.07.2021). [*The problem of pulmonary diseases in Russia: a round table resolution*. <https://vspru.ru/media/853321/4.pdf> (access date: 04.07.2021). (In Russ.)]

19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD*. (2019 Report). <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (access date: 04.07.2021).
20. Акрамова Э.Г. Проблемы диагностики коморбидных форм хронической обструктивной болезни лёгких. *Научное обозрение. Мед. науки*. 2016; (5): 5–22. [Akramova E.G. Problems of diagnostics of comorbid forms of the chronic obstructive pulmonary disease. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2016; (5): 5–22 (In Russ.)]
21. *Статистический сборник 2016 год: статистические материалы*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2017. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god> (дата обращения: 21.12.2020). [Statistical compendium 2016: statistical materials. M.: Ministry of Health of the Russian Federation. 2017. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god> (access date: 21.12.2020). (In Russ.)]
22. Günen H., Tarraf H., Nemati A., Ghobain M.A.I., Mutairi S.A.I., Bacha Z.A., Waterpipe tobacco smoking. *Tuberk. Toraks*. 2016; 64 (1): 94–96. DOI: 10.5578/tt.13935.
23. Reinikovaite V., Rodriguez I.E., Karoor V., Rau A., Trinh B.B., Deleyiannis F.W., Taraseviciene-Stewart L. The effects of electronic cigarette vapour on the lung: direct comparison to tobacco smoke. *Eur. Respir. J.* 2018; 51: 1701661. DOI: 10.1183/13993003.01661-2017.
24. Singh K.P., Lawyer G., Muthumalage T., Maremanda K.P., Khan N.A., McDonough S.R., Ye. D., McIntosh S., Rahman I. Systemic biomarkers in electronic cigarette users: implications for noninvasive assessment of vaping-associated pulmonary injuries. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (4): 00182–2019. DOI: 10.1183/23120541.00182-2019.
25. Гудзь В.В., Гальцов В.Г., Исаев М.Ю., Дольчик В.Н., Комлева Н.Е. Проблема табакокурения среди лиц молодого возраста. *Гигиена и санитария на страже здоровья человека*. Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов. Саратов: ФБУН Саратовский НИИ СГ Роспотребнадзора. 2019. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41473837> (дата обращения: 04.07.2021). [Gudz' V.V., Gal'cov V.G., Isaev M.Ju., Dolich V.N., Komleva N.E. Tobacco smoking problem among young people, in *Gigiena i sanitarija na strazhe zdorov'ja cheloveka*. Materialy mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii molodyh uchenyh i specialistov. (Hygiene and sanitation on guard of human health. Materials of the interregional scientific-practical conference of young scientists and specialists.) Saratov: FBUN Saratovskij NII SG Rospotrebnadzora. 2019. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41473837> (access date: 04.07.2021). (In Russ.)]
26. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кравченко Н.Ю. Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 198–205. [Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kravchenko N.Yu. A role of molecular analysis for diagnosis and prevention of occupational lung diseases. *Pulmonologiya*. 2017; 27 (2): 198–205. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-198-205.
27. Alif S.M., Dharmage S.C., Bowatte G., Karahalios A., Benke G., Dennekamp M., Mehta A.J., Miedinger D., Künzli N., Probst-Hensch N., Matheson M.C. Occupational exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2016; 10 (8): 861–872. DOI: 10.1080/17476348.2016.1190274.
28. Würtz E.T., Schlünssen V., Mallin T.H., Hansen J.G., Omland O. Occupational COPD among Danish never-smokers: a population-based study. *J. Occup. Environ. Med.* 2015; 72 (6): 456–459. DOI: 10.1136/oemed-2014-102589.
29. López-Campos J.L., Tan W., Soriano J.B. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016; 21 (1): 14–23. DOI: 10.1111/resp.12660.
30. Global and regional burden of chronic respiratory disease in 2016 arising from non-infectious airborne occupational exposures: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *J. Occup. Environ. Med.* 2020; 77 (3): 142–150. DOI: 10.1136/oemed-2019-106013.
31. *Профессиональные болезни*. Руководство для врачей. Под ред. Н.А. Мухина, С.А. Бабанова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 576 с. [Professional'nye bolezni. Rukovodstvo dlya vrachey. (Occupational diseases. A guide for doctors.) Ed. by N.A. Mukhin, S.A. Babanov. M.: GEOTAR-Media. 2018; 576 p. (In Russ.)]
32. Сакольчик М.А., Горблянский Ю.Ю. Подмогилая К.В., Федякина В.В. Эпидемиологические особенности профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких. *Мед. труда и промыш. экол.* 2018; (7): 51–55. [Sakolchik M.A., Gorblyansky Yu.Yu., Podmogilnaya K.V., Fedyakina V.V. Epidemiological features of occupational chronic obstructive lung disease. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; (7): 51–55. (In Russ.)] DOI: 10.31089/1026-9428-2018-7-51-55.
33. Bloemsma L.D., Hoek G., Smit L.A.M. Panel studies of air pollution in patients with COPD: Systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* 2016; 151: 458–468. DOI: 10.1016/j.envres.2016.08.018.
34. Márquez-Martín E., Soriano J.B., Rubio M.C., Lopez-Campos J.L.; 3E project. Differences in the use of spirometry between rural and urban primary care centers in Spain. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 1633–1639. DOI: 10.2147/COPD.S86074.
35. Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А., Смирнова М.И., Деев А.Д. Изучение эпидемиологических особенностей хронических респираторных заболеваний в зависимости от региона проживания в России. *Профил. мед.* 2015; 18 (1): 14–20. [Gambarjan M.G., Kalinina A.M., Shal'nova S.A., Smirnova M.I., Deev A.D. Investigation of the epidemiological features of chronic respiratory diseases in relation to the region of residence in Russia. *Profilakticheskaya meditsina*. 2015; 18 (1): 14–20. (In Russ.)] DOI: 10.17116/profmed201518114-20.
36. Silva G.E., Sherrill D.L., Guerra S., Barbee R.A. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004; 126 (1): 59–65. DOI: 10.1378/chest.126.1.59.
37. Stoller J.K., Aboussouan L.S. A review of α_1 -antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (3): 246–259. DOI: 10.1164/rccm.201108-1428CI.
38. Ding Z., Wang K., Li J., Tan Q., Tan W., Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin. Genet.* 2018; 95 (1): 53–62. DOI: 10.1111/cge.13373.
39. Hunninghake G.M., Cho M.H., Tesfaigzi Y., Soto-Quiros M.E., Avila L., Lasky-Su J., Stidley C., Melén E., Söderhäll C., Hallberg J., Kull I., Kere J., Svartengren M., Pershagen G., Wickman M., Lange C., Demeo D.L.,

Hersh C.P., Klanderman B.J., Raby B.A., Sparrow D., Shapiro S.D., Silverman E.K., Litonjua A.A., Weiss S.T., Celedón J.C. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (27): 2599–2608. DOI: 10.1056/NEJMoa0904006.

40. Самсонова Т.В., Лучкевич В.С., Самодова И.Л., Логунов Д.Л. Особенности качества жизни больных с хроническими заболеваниями лёгких и их динамика в процессе стационарного лечения. *Вестн. Рос. военно-мед. академии.* 2014; (1): 91–94. [Samsonova T.V., Luchkevich V.S., Samodova I.L., Logunov D.L. Quality of life features of patients with chronic lung disease and their dynamics in hospital treatment. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2014; (1): 91–94. (In Russ.)]

41. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких. *РМЖ.* 2014; (5): 348–355. [Kosarev V.V., Babanov S.A. Occupational chronic obstructive pulmonary disease. *RMZh.* 2014; (5): 348–355. (In Russ.)]

42. Трубецков А.Д. Анализ мотивации действующих субъектов в области диагностики профессиональных заболеваний. *Гигиена и санитария.* 2020; 99 (11): 1217–1221. [Trubetskoy A.D. Analysis of motivation for acting subjects in diagnostics of occupational diseases. *Gigiena i sanitariya.* 2020; 99 (11): 1217–1221. (In Russ.)] DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-11-1217-1221.

43. Vermylen J.H., Szmuliowicz E., Kalhan R. Palliative care in COPD: an unmet area for quality improvement. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1543–1551. DOI: 10.2147/COPD.S74641.

44. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.01.2021 №29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвёртой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 29n, issued at 28.01.2021 "On Approval of the Procedure for Conducting mandatory preliminary and periodic Medical examinations of Employees provided for in Part Four of Article 213 of the Labor Code of the Russian Federation, the list of medical contraindications to performing work with harmful and (or) dangerous Industrial factors, as well as work in which mandatory preliminary and periodic medical examinations are carried out". (In Russ.)] <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202101290043?index=3&rangeSize=1> (дата обращения: 04.07.2021).

45. Бабанов С.А., Аверина О.М. ХОБЛ. История болезни. *Consilium Med.* 2012; 14 (3): 70–73. [Babanov S.A., Averina O.M. COPD. Medical history. *Consilium Medicum.* 2012; 14 (3): 70–73. (In Russ.)]

46. Segal L.N., Martine F.J. Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (6): 1961–1971. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.035.

47. Веремчук Л.В., Минеева Е.Е., Виткина Т.И. Выбор функциональных методов исследования органов дыхания в оценке риска воздействия городской среды на пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Бюлл. физиол. и патол. дыхания.* 2018; (68): 23–27. [Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Vitkina T.I. Choice of functional methods of study of the respiratory system at the assessment of the risk of the urban environment effect on patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten fiziologii i patologii dyhaniya.* 2018; (68): 23–27. (In Russ.)] DOI: 10.12737/article_5b189048ed62b6.15603461.

48. Савушкина О.И., Черняк А.В. Бодиплетизмография: теоретические и клинические аспекты. *Мед. алфавит.* 2018; 2 (23): 13–17. [Savushkina O.I., Cherniak A.V. Bodipletizmografiya: theoretical and clinical aspects. *Meditsinskiy alfavit.* 2018; 2 (23): 13–17. (In Russ.)]

49. Синопальников А.И., Романовских А.Г., Белотерковская Ю.Г. Новые возможности фармакотерапии хронической обструктивной болезни лёгких. *Мед. совет.* 2018; (15): 28–37. [Sinopalnikov A.I., Romanovskikh A.G., Belotserkovskaya Yu.G. New possibilities of pharmacotherapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet.* 2018; (15): 28–37. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-28-37.

50. Ледванова Т.Ю., Барыльник Ю.Б., Филиппова Н.В., Деева М.А., Вдовенко И.В. Особенности самосознания и ценностных ориентаций у больных с хроническими заболеваниями лёгких. *Международн. ж. прикладных и фундаментал. исслед.* 2015; (10-4): 643–648. [Ledvanova T.Y., Baryl'nik Y.B., Filippova N.V., Deeva M.A., Vdovenko I.V. Features of consciousness and value orientations in patients with chronic lung disease. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy.* 2015; (10-4): 643–648. (In Russ.)]

51. Khaltayev N., Axelrod S. Chronic respiratory diseases global mortality trends, treatment guidelines, life style modifications, and air pollution: preliminary analysis. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (6): 2643–2655. DOI: 10.21037/jtd.2019.06.08.

52. Fitzsimmons D.A., Thompson J., Bentley C.L., Moun-tain G.A. Comparison of patient perceptions of Telehealth-supported and specialist nursing interventions for early stage COPD: a qualitative study. *BMC Health Services Research.* 2016; 16 (1): 420. DOI: 10.1186/s12913-016-1623-z.

53. Мишланов В.Ю., Чучалин А.Г., Черешнев В.А., Шубин И.В., Никитин А.Э. Новые технологии в реабилитации больных респираторными заболеваниями. Телемониторинг и телереабилитация. *Практич. пульмонолог.* 2019; (3): 28–31. [Mishlanov V.Yu., Chuchalin A.G., Chereshevnev V.A., Shubin I.V., Nikitin A.E. New technologies in rehabilitation of patients with respiratory diseases. Telemonitoring and telerehabilitation. *Prakticheskaya pulmonologiya.* 2019; (3): 28–31. (In Russ.)]

Водители ритма нового поколения: от электрических устройств до биологических пейсмейкеров

Владимир Николаевич Ослопов¹, Аида Халид кызы Мамедова^{1*},
Динара Наиловна Нафеева¹, Елена Владимировна Хазова¹,
Юлия Владимировна Ослопова²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Изобретение электрокардиостимулятора в середине XX века привело к революции в терапии заболеваний проводящей системы сердца. Продолжалось усовершенствование электрокардиостимуляторов. В 1962 г. в г. Каунасе удалось выпустить первую небольшую серию наружных электрокардиостимуляторов для чрескожной и прямой стимуляции. Они становились меньше по размеру и легче по весу, однако проблемы инфицирования инородного тела и ограниченного срока эксплуатации остались нерешёнными. Современная высокотехнологичная медицина стремится к созданию менее травматичных электрокардиостимуляторов, но, тем не менее, биологические кардиостимуляторы могут расширить терапевтический арсенал для лечения кардиологических пациентов, будучи наиболее физиологичными для человека. Концепция искусственного биологического водителя ритма включает создание органической конструкции, которая вырабатывает спонтанный ритм из места имплантации конструкции в сердечной мышце. Были использованы различные генные и клеточные подходы для создания биологических кардиостимуляторов: подход функциональной реорганизации (использование аденовирусных векторов для гиперэкспрессии генов, кодирующих ионные каналы в кардиомиоцитах), гибридный подход (использование фибробластов для доставки генов ионных каналов, обеспечивающих автоматизм сердца), подход соматического репрограммирования (гиперэкспрессия транскрипционного фактора TBX18 с использованием аденовирусных векторов, который перепрограммирует кардиомиоциты в индуцированные клетки синоатриального узла, создавая кардиостимуляторную активность), клеточный подход (трансплантация стволовых клеток в определённое место в сердце с созданием тем самым биологической стимуляции). Современные методы электрокардиостимулирования и разрабатываемые концепции биологического водителя ритма наглядно показывают возможность устранения текущих проблем, связанных с использованием искусственного водителя ритма, путём замены его на биологический. Каждый из подходов (генный, клеточный, гибридно-клеточный, соматический репрограммирующий) имеет свои преимущества и недостатки, что предрасполагает к дальнейшему их изучению и усовершенствованию с целью внедрения биологического кардиостимулятора в клиническую практику.

Ключевые слова: биологический водитель ритма, генная терапия, клеточная терапия, электрокардиостимулятор.

Для цитирования: Ослопов В.Н., Мамедова А.Х., Нафеева Д.Н., Хазова Е.В., Ослопова Ю.В. Водители ритма нового поколения: от электрических устройств до биологических пейсмейкеров. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 916–922. DOI: 10.17816/KMJ2021-916.

Next-generation pacemakers: from electrical devices to biological pacemakers

V.N. Oslopov¹, A.Kh. Mamedova¹, D.N. Nafeeva¹, E.V. Khazova¹, Yu.V. Osloпова²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

The invention of an electric pacemaker in the middle of the 20th century led to a revolution in the treatment

of cardiac conduction system diseases. The improvement of pacemakers continued. In 1962, the first small series of external pacemakers for percutaneous and direct stimulation was produced in Kaunas. After a while, electric pacemakers became more reliable, smaller and lighter in weight, but the problem of foreign body associated infection and limited service life remained unresolved. Modern high-tech medicine strives to create less invasive electric pacemakers, but nevertheless, biological pacemakers can expand the therapeutic arsenal for the treatment of cardiac patients, being the most physiological for humans. The concept of an artificial biological pacemaker consists of the creation of an organic structure that generates a spontaneous rhythm from the implantation site in the myocardium. Various gene and cellular approaches were used to create biological pacemakers: a functional reorganization approach (use of adenovirus vectors for hyperexpression of genes encoding ion channels in cardiomyocytes); hybrid approach (use of fibroblasts to deliver genes of ion channels that provide heart automation); somatic reprogramming approach (overexpression of the transcription factor TBX18 using adenoviral vectors, which reprograms cardiomyocytes into induced sinoatrial node cells, creating cardiac stimulatory activity); cellular approach (transplantation of stem cells to a specific place in the heart, thereby creating biological stimulation). Modern methods of electrical cardiac stimulation and the developed concepts of the biological pacemaker clearly show the possibility of eliminating current problems associated with the use of an artificial pacemaker by replacing it with a biological one. Each of the approaches (gene, cellular, hybrid-cellular, somatic reprogramming) has its own advantages and disadvantages, which predisposes to further study and improvement in order to introduce a biological pacemaker into clinical practice.

Keywords: biological rhythm driver, gene therapy, cell therapy, electric pacemaker.

For citation: Oslopov V.N., Mamedova A.Kh., Nafeeva D.N., Khazova E.V., Oslopova Yu.V. Next-generation pacemakers: from electrical devices to biological pacemakers. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 916–922. DOI: 10.17816/KMJ2021-916.

Возникновение электрического импульса происходит в синоатриальном узле (SAN — от англ. sinoatrial node), далее он распространяется в нисходящем направлении, возбуждая различные отделы сердца. При патологии проводящей системы происходит замедление сердечного ритма, что ведёт к несоответствию между потребностью организма в кровообращении и реальным поступлением крови [1]. Как решение этой проблемы, медицина прибегает к имплантации электронных кардиостимуляторов.

Со временем электрокардиостимуляторы (ЭКС) совершенствовались, становились меньше по размеру и легче по весу, появились более совершенные двух- и трёхкамерные модели. Современный ЭКС состоит из подкожного генератора, литий-ионной батареи и ряда проводов с электродами на кончиках. Он способен отслеживать электрические импульсы предсердий и желудочков, частоту дыхания, скорость движения тела, что позволяет регулировать сердечный ритм с учётом физиологических потребностей.

Несмотря на эффективность ЭКС, пациенты с ними имеют ряд ограничений в зонах с электромагнитным полем, что влияет на качество их жизни, также возможен риск инфицирования инородного тела инфекционным агентом [2]. Кроме того, использование ЭКС также имеет ряд проблем у детей в связи с меньшими размерами тела, чем у взрослого, быстрым ростом, а также вследствие анатомических изменений, связанных с наличием врождённых пороков

сердца [3]. В целом рекомендована эпикардиальная кардиостимуляция пациентам с массой тела <15 кг и/или с изменённой анатомией (например, с наличием внутрисердечного шунта или при одиночном желудочке).

Эпикардиальные электроды для стимуляции нередко склонны к поломкам, и их часто необходимо заменять либо новым эпикардиальным электродом, либо эндокардиальной системой, если это возможно. При использовании технологии современных аккумуляторов генераторы необходимо заменять каждые ~10 лет, что требует многократной замены генераторов с соответствующей связанной с данной процедурой совокупностью рисков и осложнений, таких как дислокация эндокардиальных электродов, повышение порога стимуляции, гематома в области ложа ЭКС, пневмоторакс, перфорация миокарда. Альтернативные источники энергии, такие как пьезоэлектрическая энергия [4,5] и солнечная энергия, в настоящее время находятся на доклинических этапах изучения американскими учёными — С. Dagdeviren и соавт. [6].

Биологические кардиостимуляторы, полученные переносом генов, слиянием клеток или трансплантацией стволовых клеток, предоставляют альтернативу электронным устройствам. Современная высокотехнологичная медицина стремится к созданию менее травматичных ЭКС, но, тем не менее, биологические кардиостимуляторы могут расширить терапевтический арсенал для лечения кардио-

логических пациентов, будучи наиболее физиологичными для человека [7]. Принципиальные направления в создании биологического кардиостимулятора — увеличение частоты сокращений пейсмейкера и индукция активности в новом очаге [8].

Биологические кардиостимуляторы. Различные биологические подходы для улучшения сердечной автономности были исследованы на протяжении многих лет, их цель — использование клеток, функционально схожих с клетками SAN (естественными клетками, стимулирующими работу сердца) [9]. Были описаны различные генные и клеточные подходы для создания биологических кардиостимуляторов.

1. Подход функциональной реорганизации. Аденовирусные векторы используют для гиперэкспрессии генов, кодирующих ионные каналы (один канал или комбинацию каналов) в кардиомиоцитах. К примеру, для увеличения количества управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых каналов (HCN — от англ. hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels) и уменьшения количества калиевых каналов внутреннего выпрямления (KIR) путём гиперэкспрессии доминантной отрицательной конструкции (KIR2.1AAA) [10].

2. Стволовые клетки. Кластер стволовых клеток получают из эмбриональных стволовых клеток человека или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, которые трансплантируют в определённое место в сердце для захвата окружающего миокарда, создавая тем самым биологическую стимуляцию.

3. В гибридном подходе клетки (мезенхимальные стволовые клетки человека или фибробласты) используют для доставки генов ионных каналов (например, генов, кодирующих компоненты каналов HCN) для обеспечения автоматизма сердца [11]. Доставка с помощью мезенхимальных стволовых клеток человека требует соединения кардиомиоцитов с ними при помощи щелевого контакта, тогда как для доставки генов с помощью фибробластов необходимо слияние клеток [12].

4. При соматическом репрограммировании гиперэкспрессия T-box транскрипционного фактора TBX18 с использованием аденовирусных векторов перепрограммирует кардиомиоциты в индуцированные клетки SAN, повторяя свойства SAN и, следовательно, создавая кардиостимуляторную активность [10, 13].

Генные подходы. Самый ранний генный подход для повышения автоматизма сердца включал гиперэкспрессию генов, которые

кодируют β_2 -адренергические рецепторы человека, в предсердиях мышей и свиньи [14]. Хотя этот подход не позволил создать биологический кардиостимулятор, скорость эндогенного SAN была увеличена за счёт увеличения количества β_2 -адренергических рецепторов, доступных для связывания с эндогенными катехоламинами [15].

Первый биологический кардиостимулятор *de novo* был создан с помощью генной терапии, о чём было сообщено в 2002 г. Стратегия американских учёных J. Miale и E. Marban заключалась в том, чтобы освободить «электрический тормоз», который подавляет автоматизм в кардиомиоцитах желудочков путём ингибирования эндогенного KIR.

KIR — специфическое подмножество калиевых каналов. В настоящее время идентифицировано семь подсемейств KIR в клетках разных тканей животных различных видов. Основная роль каналов KIR — восстановление мембранного потенциала покоя при гиперполяризации за счёт проведения слабого тока калия внутрь клетки. За счёт гиперэкспрессии KIR2.1-доминантно-негативной конструкции (KIR2.1AAA) уменьшается количество функциональных ионных KIR (кодируемых семейством генов KIR2; также известных как KCNJ2) в миокарде морских свинок [15].

Подавление тока входящего выпрямления (IK1) вызывает самопроизвольную деполяризацию кардиомиоцитов желудочков, тем самым генерируя биологическую активность кардиостимулятора. Последующие исследования показали, что избыточная экспрессия KIR2.1AAA не только влияла на потенциал покоя (вызывая спонтанную деполяризацию), но также приводила к увеличению продолжительности потенциала действия [10]. Диффузное подавление IK1 в миокарде желудочков может predispose к аритмиям, это клинически отмечают при семейном синдроме удлинённого интервала QT типа 7 (REF 82). Потенциальные проаритмические эффекты очагового подавления IK1 (что необходимо для создания биологической активности кардиостимулятора) не были описаны в этих проверочных исследованиях на мелких животных [16]. Принимая во внимание это важное соображение, каждая биологическая терапия, которая может повысить автоматизм сердца, должна быть тщательно исследована в нескольких доклинических моделях (включая крупных животных с низкой частотой сердечных сокращений), чтобы исключить потенциальные проаритмические эффекты.

Также A.N. Plotnikov и соавт. рассматривают возможность экспрессии пейсмейкерных

f-каналов синусового узла (If-каналов) в нормальных рабочих кардиомиоцитах путём гиперэкспрессии HCN-каналов, а именно HCN2 [17]. Аденовирусные конструкции с мышинным HCN2 доставляли открытой торакотомией в основание ушка левого предсердия. Через 4 дня после инъекции анестезированные собаки имели спонтанные ритмы, которые возникли из левого предсердия после подавления синусового ритма посредством вагусной стимуляции.

Ионные каналы If состоят из белков семейства HCN, существующих в виде четырёх изоформ ионных каналов HCN. Первая, вторая и четвёртая изоформы встречаются только в миокарде, третья — в головном мозге [18]. Для встраивания в вирусный вектор используют ген HCN2, так как свойства этой изоформы наиболее близки к нативному току [19]. Последующие исследования той же группы продемонстрировали, что инъекция аденовируса, экспрессирующего HCN2, в левую ножку пучка Гиса, приводила к возникновению спонтанных желудочковых ритмов после вагусной стимуляции. Эти два независимых исследования продемонстрировали способность создавать биологическую кардиостимуляцию путём функциональной геной инженерии: либо подавляя IK1 (тем самым вызывая самопроизвольную деполяризацию кардиомиоцитов желудочков), либо экспрессируя каналы If в нормальных рабочих кардиомиоцитах.

Клеточные подходы. Человеческие эмбриональные стволовые клетки могут дифференцироваться в самопроизвольно возбуждающиеся кардиомиоциты [20]. Трансплантация *in vivo* полученных из эмбриональных стволовых клеток кардиомиоцитов морским свинкам привела к биологической активности кардиостимулятора, что подтвердилось оптическим картированием *ex vivo* [21]. После абляции атриовентрикулярного узла у тех животных, которым ранее вводили кардиомиоциты, полученные из эмбриональных стволовых клеток, проявлялась спонтанная биологическая кардиостимуляторная активность в месте инъекции (продемонстрировано оптическим картированием). Учитывая человеческое происхождение этих клеток, иммуносупрессия была необходима для предотвращения отторжения [15].

SAN-подобные кардиомиоциты, полученные из индуцированных человеком полипотентных стволовых клеток (iPSC), использовали для создания биологической кардиостимуляции *in vitro* и *in vivo* [22]. В другом исследовании кардиомиоциты, полученные из iPSC, были внедрены в сердца собак при помощи откры-

той торакотомии. Биологическая активность кардиостимулятора зарегистрирована только у 50% животных с частотой сердечных сокращений 40–50 в минуту [11]. Существенные недостатки данного метода — возможность трансплантированных эмбриональных стволовых клеток окончательно дифференцироваться в кардиомиоциты и при этом терять свои ЭКС-характеристики, а также необходимость в иммуносупрессии.

Современные технологии iPSC создают смешанную популяцию клеток с различными фенотипами, и необходимо учитывать, что незрелые клетки способны дифференцироваться в клетки различных типов (например, тератомы), мигрировать по организму. Также встаёт вопрос о довольно продолжительном сроке создания iPSC (до нескольких месяцев) [23].

Российские учёные Н.Ш. Загидуллин и Ш.З. Загидуллин в своих исследованиях, проведённых совместно с лабораторией Кёльнской университетской клиники, электропорировали мышинные эмбриональные стволовые клетки плазмидой, содержащей ген предсердного натрийуретического гормона, играющего важную роль в развитии предсердий. В культуре были обнаружены веретенообразные клетки, обладающие пейсмейкерной активностью, отличающиеся по своей морфологии от треугольных и многоугольных клеток, не подходящих для использования в качестве биологического пейсмейкера. Также в ходе эксперимента было показано, что культивирование нагруженных плазмидой эмбриональных стволовых клеток с эндотелином-1 приводило к сдвигу в пользу увеличения концентрации веретенообразных клеток с пейсмейкероподобными электрофизиологическими характеристиками в целях их дальнейшего применения как биопейсмейкеров [24].

В некоторых экспериментальных исследованиях было изучено использование биологического пейсмейкера совместно с ЭКС. Подобное сочетание потенциально обладает дополнительными преимуществами перед их изолированным применением: биологический пейсмейкер будет модулировать частоту сердечных сокращений в зависимости от физической и психоэмоциональной нагрузки, в то время как электрический компонент сможет «подстраховать» ритм сердца в случае «выключения» биологического пейсмейкера. Такой тандем будет более физиологичным для организма и увеличит срок службы батареек ЭКС.

Н.Ш. Загидуллиным и Ш.З. Загидуллиным были также изучены электрофизиологические

свойства изоформ HCN1, HCN2 и HCN4 в физиологическом и гиперкалиевом растворах при экспрессии в овариальных клетках китайских хомячков для определения гена-кандидата при создании биологического пейсмекера. В ходе исследований было выявлено, что из трёх изоформ HCN1 показала самую быструю кинетику активации, далее следовала HCN2, самой «медленной» изоформой оказалась HCN4. Кроме того, HCN1 превосходила HCN2 и, в особенности, HCN4 в плотности тока. Изоформа HCN2 по электрофизиологическим параметрам наиболее близка к нативному If-току, что позволяет рекомендовать её в качестве реального кандидата при создании биологического пейсмекера [25].

Гибридный генно-клеточный подход. В гибридном генно-клеточном подходе используют клетки, несущие гены кардиостимуляторной активности (например, гены, кодирующие каналы HCN). Путём открытой торакотомии собакам с полной атриовентрикулярной блокадой были введены человеческие мезенхимальные стволовые клетки, сконструированные для экспрессии канала кардиостимулятора HCN2 [26]. Проявилась биологическая кардиостимуляторная активность: частота желудочковых сокращений составляла 50–60 в минуту, признаки клеточного или гуморального отторжения отсутствовали.

Потенциальные преимущества данного подхода — отсутствие вирусного вектора (используемого в большинстве подходов генной терапии) и необходимости в иммуносупрессии (учитывая низкую иммуногенность мезенхимальных стволовых клеток человека). Препятствие для внедрения вирусного вектора — активизация иммунной системы организма, вследствие чего модифицированные клетки возвращаются в исходное состояние, а также наличие патогенного потенциала. Недостатки этого подхода: довольно низкая частота сердечных сокращений (40–45 в минуту), возможность миграции и дальнейшей дифференциации мезенхимальных стволовых клеток человека [11].

В следующем гибридном подходе американскими учёными и учёными из Тайваня Y.F. Hu и соавт. были использованы инженерные сингенные фибробласты, экспрессирующие HCN1, инъецированные в сердца морских свинок, для индукции слияния клеток с окружающими эндогенными желудочковыми клетками [27]. Образовавшиеся гетерокарионы фибробластов-миоцитов проявляли биологическую кардиостимуляторную активность в месте инъекции. Хотя эта альтернатива представля-

ет собой невирусный подход, не связанный со стволовыми клетками, необходимы дополнительные доклинические исследования с использованием минимально инвазивной системой доставки клеток в миокард (например, с помощью венозного катетера без необходимости торакотомии или артериального доступа) [7].

Соматические репрограммирующие подходы. Подход соматического репрограммирования заключается в гиперэкспрессии гена, кодирующего человеческий эмбриональный фактор транскрипции TBX18 в кардиомиоцитах желудочков, индуцируя превращение кардиомиоцитов в клетки SAN, которые напоминают эндогенные клетки кардиостимулятора SAN11 [28]. Они обладали всеми характеристиками, которые присущи естественным пейсмекерам (автоматическое и циклическое генерирование потенциалов действия, которые передаются атриальным и вентрикулярным кардиомиоцитам и вызывают их электрическое возбуждение и механическое сокращение) [29].

При таком подходе вся программа экспрессии генов меняется, что приводит к изменениям физиологических и морфологических свойств клеток. Интересно, что индуцированные клетки SAN обладали многими фенотипическими и функциональными характеристиками нативных клеток SAN11, что служит благоприятным перспективным признаком [12]. Более того, соматическое репрограммирование *in vivo* с помощью TBX18 создало биологический ритм кардиостимулятора в сердцах морских свинок, который не только происходил из места инъекции, но также реагировал на катехоламины [13]. Репрограммированные водители ритма следовали естественному суточному циклу подъёма и падения скорости сердечных сокращений, а также обеспечивали учащение сердцебиения при физических нагрузках [10].

Хронология биологических кардиостимуляторов. Трудно предсказать, сколько времени понадобится биологическим водителям ритма, чтобы внедриться и оказать существенное влияние на клиническую практику. Хронология разработки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора служит для этого полезным ориентиром. Первоначальная концепция, возникшая в середине 1960-х годов у кардиолога Мишеля Мировского, впервые была представлена в 1970 г. Идея не была признана со стороны кардиологов [30].

О первом клиническом применении имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора сообщили через 10 лет. Были отобраны пациенты с повторяющимися эпизодами остановки

сердца, несмотря на обычную терапию. Имплантация была выполнена открытой торакотомией в 1980 г. в операционной больницы Джона Хопкинса кардиологом Мишель Миrowsким [31]. Устройство оказалось достаточно эффективным.

В течение следующих трёх десятилетий имплантация кардиовертера-дефибриллятора стала полностью чрескожной. Ежегодно кардиовертер-дефибриллятор профилактически имплантируют сотням тысяч пациентов [32]. Биологические кардиостимуляторы остаются на данный момент на доклинической стадии. Как и в случае с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором, эта технология не была признана сообществом кардиологов [33]. Только время покажет, преуспеет ли биологический кардиостимулятор в клинической практике, и, если да, насколько значительным будет эффект в реальности.

Заключение. В настоящее время одним из методов лечения нарушений проводящей системы служит применение ЭКС. При успешном тестировании биологические кардиостимуляторы могут предоставить терапевтическую альтернативу современным ЭКС [34]. Первым подходом к созданию биологического кардиостимулятора было экспрессирование β_2 -адренергических рецепторов в кардиомиоцитах для усиления пейсмекерной активности или создания пейсмекера *de novo*. Для этого гены, кодирующие β_2 -адренергические рецепторы, с помощью аденовирусного вектора были введены в кардиомиоциты правого предсердия у мышей и свиней. В обоих случаях базальный уровень частоты сердечных сокращений увеличился на 40–50%, однако новый очаг пейсмекерной активности в миокардиальной ткани создать не удалось.

Ещё одним вариантом увеличения частоты сердечных сокращений было использование доминантной негативной конструкции для уменьшения входящего ректифицирующего (выпрямляющего) калиевого тока, который сдвигает потенциал покоя в более позитивную сторону, увеличивая тем самым частоту сердечных сокращений. В данном случае, однако, большой проблемой оказалось расширение потенциала действия, что потенциально может привести к удлинению интервала QT и соответствующему проаритмогенному эффекту.

Одним из эффективных вариантов создания биологического кардиостимулятора оказалась трансфекция гена HCN2 в кардиомиоциты с помощью аденовируса. Исследования последних лет показали возможность трансплантационной

пересадки в миокард пейсмекероподобных кардиомиоцитов, полученных из эмбриональных стволовых клеток. Такие клетки экспрессируют ток If и ритмично сокращаются.

Таким образом, в перспективе существуют реальные возможности для создания биологических пейсмекеров, полученных при трансфекции миокардиальных клеток HCN генами, а также с использованием генетически модифицированных человеческих мезенхимальных стволовых клеток. Каждый из подходов (генный, клеточный, гибридно-клеточный, соматический репрограммирующий) имеет свои преимущества и недостатки, что предрасполагает к дальнейшему их изучению, усовершенствованию с целью внедрения биологического кардиостимулятора в клиническую практику.

Участие авторов. В.Н.О., А.Х.М., Д.Н.Н., Е.В.Х., Ю.В.О. приняли одинаковое участие в подготовке статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson R.H., Boyett M.R., Dobrzynski H., Moorman A.F. The anatomy of the conduction system: implications for the clinical cardiologist. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2013; 6: 187–196. DOI: 10.1007/s12265-012-9433-0.
2. Anderson R.H., Ho S.Y. The architecture of the sinus node, the atrioventricular conduction axis, and the x atrial myocardium. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1998; 9: 1233–1248. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00097.x.
3. Fortescue E.B., Berul C.I., Cecchin F., Walsh E.P., Friedman J.K., Alexander M.E. Patient, procedural, and hardware factors associated with pacemaker lead failures in pediatrics and congenital heart disease. *Heart Rhythm.* 2004; 1: 150–159. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.02.020.
4. Dagdeviren C., Yan S., Joe P., Ghaffari R., Balooch G., Usgaonkar K., Onur Gur, Phat L.T., Jessi R.C., Meyer M., Yewang S.R., Webb C., Tedesco A.S. Conformal piezoelectric systems for clinical and experimental characterization of soft tissue biomechanics. *Nat. Mater.* 2015; 14: 728–736. DOI: 10.1038/nmat4289.
5. Dagdeviren C., Yan S., Joe P., Ghaffari R., Balooch G., Usgaonkar K., Onur Gur, Phat L.T., Jessi R.C., Meyer M., Yewang S.R., Webb C., Tedesco A.S. Conformal piezoelectric energy harvesting and storage from motions of the heart, lung, and diaphragm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111: 1927–1932. DOI: 10.1073/pnas.1317233111.
6. Haeberlin A., Zurbuchen A., Walpen S., Schaefer J., Niederhauser T., Huber C., Tanner H., Servatius H., Seiler J., Haeberlin H., Fuhrer J., Vogel R. The first batteryless, solar-powered cardiac pacemaker. *Heart Rhythm.* 2015; 12: 1317–1323. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.02.032.
7. Van Weerd J.H., Christoffels V.M. The formation and function of the cardiac conduction system. *Development.* 2016; 143: 197–210. DOI: 10.1242/dev.124883.

8. Cohen I., Brink P., Robinson B., Rosen M. The why, what, how and when of biological pacemaker. *Nature Clin. Pract.* 2005; 2: 374–375. DOI: 10.1038/ncpcardio0276.
9. Cingolani E., Marbán E. Recreating the sinus node by somatic reprogramming: a dream come true? *Rev. Esp. Cardiol.* 2015; 68: 743–745. DOI: 10.1016/j.rec.2015.04.011.
10. Hu Y.F., Dawkins J.F., Cho H.C., Marban E., Cingolani E. Biological pacemaker created by minimally invasive somatic reprogramming in pigs with complete heart block. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6: 245ra94. DOI: 10.1126/sci translmed.3008681.
11. Chauveau S., Anyukhovsky E.P., Ben-Ari M., Naor S., Jiang Y.P., Danilo P.Jr., Rahim T., Burke S., Qiu X., Potapova I.A. Induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes provide *in vivo* biological pacemaker function. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2017; 10: e004508. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004508.
12. Liechty K.W., Mackenzie T.C., Shaaban A.F., Radu A., Moseley A.B., Deans R., Marshak D.R., Flake A.W. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after *in utero* transplantation in sheep. *Nat. Med.* 2000; 6: 1282–1286. DOI: 10.1038/81395.
13. Lloyd M., Reynolds D., Sheldon T., Stromberg K., Hudna H.T., Demmer W.M., Omar R., Ritter P., Hummel J., Mont L., Steinwender C., Duray G.Z. Rate adaptive pacing in an intracardiac pacemaker. *Heart Rhythm.* 2017; 14: 200–205. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.11.016.
14. Edelberg J.M., Aird W.C., Rosenberg R.D. Enhancement of murine cardiac chronotropy by the molecular transfer of the human β_2 adrenergic receptor cDNA. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 337–343. DOI: 10.1172/JCI1330.
15. Edelberg J.M., Huang D.T., Josephson M.E., Rosenberg R.D. Molecular enhancement of porcine cardiac chronotropy. *Heart.* 2001; 86: 559–562. DOI: 10.1136/heart.86.5.559.
16. Riedel M., Jou C.J., Lai S., Lux R.L., Moreno A.P., Spitzer K.W., Christians E., Tristani-Firouzi M., Benjamin I.J. Functional and pharmacological analysis of cardiomyocytes differentiated from human peripheral blood mononuclear-derived pluripotent stem cells. *Stem. Cell Rep.* 2014; 3: 131–141. DOI: 10.1016/j.stemcr.2014.04.017.
17. Baruscotti M., Bucchi A., DiFrancesco D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker (“funny”) current. *Pharmacol. Ther.* 2005; 107: 59–79. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.01.005.
18. Zhang H., David H.L., Shlapakova I.N., Zhao X., Danilo P., Robinson R.B., Cohen I.S., Dan Qu, Zhiyun Xu, Rosen M.R. Implantation of sinoatrial node cells into canine right ventricle: Biological pacing appears limited by the substrate. *Cell Transplant.* 2011; 20 (11–12): 1907–1914. DOI: 10.3727/096368911X565038b.
19. Silva J., Rudy Y. Mechanism of pacemaking in I_{K1} -downregulated myocytes. *Circul. Res.* 2003; 92: 261–263. DOI: 10.1161/01.RES.0000057996.20414.C6.
20. Xu C., Police S., Rao N., Carpenter M.K. Characterization and enrichment of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Circul. Res.* 2002; 91: 501–508. DOI: 10.1161/01.RES.0000035254.80718.91.
21. Xue T., Cho H.C., Akar F.G., Tsang S., Jones S.P., Marban E., Tomaselli G.F., Li R.A. Functional integration of electrically active cardiac derivatives from genetically engineered human embryonic stem cells with quiescent recipient ventricular cardiomyocytes: insights into the development of cell-based pacemakers. *Circulation.* 2005; 111: 11–20. DOI: 10.1161/01.CIR.0000151313.18547.A2.
22. Protze S.I., Liu J., Nussinovitch U., Ohana L., Backx P.H., Gepstein L., Keller G.M. Sinoatrial node cardiomyocytes derived from human pluripotent cells function as a biological pacemaker. *Nat. Biotechnol.* 2017; 35: 56–68. DOI: 10.1038/nbt.3745.
23. Kaupp U.B., Seifert R. Molecular diversity of pacemaker ion channels. *Annu. Rev. Physiol.* 2001; 63: 235–257. DOI: 10.1146/annurev.physiol.63.1.235.
24. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Возможности конструкции биологических водителей ритма сердца при поражении синусового узла (обзор литературы с собственными исследованиями). *Мед. вестн. Башкортостана.* 2008; 3 (1): 51–56. [Zagidullin N.Sh., Zagidullin Sh.Z. The opportunities of biological pacemakers construction by sinus node impairment. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana.* 2008; 3 (1): 51–56. (In Russ.)]
25. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Электрофизиологическая характеристика кардиоспецифических изоформ If канала. *Казанский мед. ж.* 2009; 90 (2): 27–31. [Zagidullin N.S., Zagidullin S.Z. Electrophysiological characterization of cardio specific isoforms of the If channel. *Kazan Medical Journal.* 2009; 90 (2): 27–31. (In Russ.)]
26. Plotnikov A.N., Shlapakova I., Szabolcs M.J., Jr P.D., Lorell B.N., Potapova I.A., Lu Z., Rosen A.B., Mathias R.T., Brink P.R., Robinson R.B., Cohen I.S., Rosen M.R. Xenografted adult human mesenchymal stem cells provide a platform for sustained biological pacemaker function in canine heart. *Circulation.* 2007; 116: 706–713. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703231.
27. Cho H.C., Kashiwakura Y., Marban E. Creation of a biological pacemaker by cell fusion. *Circul. Res.* 2007; 100: 1112–1115. DOI: 10.1161/01.RES.0000265845.04439.78.
28. Bucchi A., Plotnikov A.N., Shlapakova I., Jr P.D., Kryukova Y., Qu J., Lu Z., Liu H., Pan Z., Potapova I., KenKnight B., Girouard S., Cohen I.S., Brink P.S., Robinson R.B., Rosen M.R. Wild-type and mutant HCN channels in a tandem biological-electronic cardiac pacemaker. *Circulation.* 2006; 114: 992–999. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.617613.
29. Kapoor N., Liang W., Marbán E., Cho H.C. Direct conversion of quiescent cardiomyocytes to pacemaker cells by expression of Tbx18. *Nature Biotechnol.* 2012; 31 (1): 54–62. DOI: 10.1038/nbt.2465.
30. Lown B., Axelrod P. Implanted standby defibrillators. *Circulation.* 1972; 46: 637–639. DOI: 10.1161/01.CIR.46.4.637.
31. Mirowski M., Philip R., Mower M.M., Watkins L., Gott V.L., Schauble J.F., Langer A., Heilman M.S., Kolek S.A., Fischell R.E., Weisfeldt M.L. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N. Eng. J. Med.* 1980; 303: 322–324. DOI: 10.1056/NEJM198008073030607.
32. Mond H.G., Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009 — a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2011; 34: 1013–1027. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03150.x.
33. Bolli R. Dandum semper est tempus: the crucial importance of (and increasing disregard for) the test of time. *Circul. Res.* 2015; 117: 755–757. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307613.
34. Ослопов В.Н., Милютин О.И., Милютин И.И. Биологический водитель ритма: возможность и методы создания. *Практич. мед.* 2020; 18 (1): 32–37. [Osloпов V.N., Milyutina O.I., Milyutina I.I. Biological pacemaker: possibility and technique of development. *Prakticheskaya meditsina.* 2020; 18 (1): 32–37. (In Russ.)]

Стандартизация в области регулирования технологий искусственного интеллекта в российском здравоохранении

Виктория Валерьевна Зинченко, Анна Николаевна Хоружая,
Дарья Евгеньевна Шарова, Екатерина Сергеевна Ахмад*,
Олеся Александровна Мокиенко, Антон Вячеславович Владзимирский,
Сергей Павлович Морозов

Научно-практический клинический центр
диагностики и телемедицинских технологий Департамента
здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Россия

Реферат

Технологии искусственного интеллекта в медицинской практике — новое и перспективное направление во всём мире. Системы поддержки принятия врачебных решений, диагностические и скрининговые программы на основе технологий искусственного интеллекта способны помочь в рутинных и сложных задачах медицинскому персоналу, повысить уровень оказываемой медицинской помощи пациентам. При этом разработка, производство и выпуск в обращение систем искусственного интеллекта должны в обязательном порядке регулироваться. Регистрация и последующий контроль (пострегистрационный мониторинг) систем на основе искусственного интеллекта в медицине требуют создания, корректировки нормативно-правовой базы и технологического регулирования. Российская Федерация разработала перспективную стратегию развития в данной области. Семь национальных стандартов разработаны экспертами в области искусственного интеллекта в здравоохранении, сформированы окончательные редакции. Эти стандарты устанавливают порядок проведения клинических и технических испытаний, требования к эксплуатационным параметрам и понятие жизненного цикла, систему менеджмента качества и менеджмента риска. Отдельный стандарт посвящён созданию наборов данных для обучения и тестирования разработанных алгоритмов систем на основе искусственного интеллекта, требованиям к ним, формату метаданных. В планах разработанные национальные стандарты вынести на международный уровень, что позволит российским производителям систем на основе искусственного интеллекта, которые внедрят указанные национальные стандарты в свою работу, соответствовать зарубежным аналогам и стать более конкурентоспособным на международном уровне. Уже поддержана международным сообществом разработка стандарта ISO на основе национального стандарта по клиническим испытаниям. Разработку будут проводить на базе технического комитета ISO/TC 215 (Health informatics) совместно с ISO/IEC JTC 1/SC 42 (Artificial intelligence), это позволит вынести отечественные требования к системам на основе искусственного интеллекта на международный уровень. Цикл указанных стандартов будет обобщать признанные методологии, помогая как производителям, так и медицинским организациям, врачам и пациентам производить и использовать качественный, безопасный и эффективный продукт.

Ключевые слова: стандартизация, искусственный интеллект в медицине, медицинское изделие на основе технологий искусственного интеллекта, медицинское программное обеспечение.

Для цитирования: Зинченко В.В., Хоружая А.Н., Шарова Д.Е., Ахмад Е.С., Мокиенко О.А., Владзимирский А.В., Морозов С.П. Стандартизация в области регулирования технологий искусственного интеллекта в российском здравоохранении. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 923–933. DOI: 10.17816/KMJ2021-923.

Standardization in regulating artificial intelligence systems in Russian healthcare

V.V. Zinchenko, A.N. Khoruzhaya, D.E. Sharova, E.S. Akhmad, O.A. Mokienko, A.V. Vladzimirskyy, S.P. Morozov
Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health
Care Department, Moscow, Russia

Abstract

Artificial intelligence technologies in medical practice are a promising direction in the world. Artificial intelligence medical decision support systems, diagnostic and screening programs can help medical personnel in routine and complex tasks and improve the level of medical care provided to patients. At the same time, the development, production and distribution of artificial intelligence systems must be regulated without fail. Registration and subsequent control (post-registration monitoring) of artificial intelligence systems in medicine require the creation, adjustment of the legal framework and technological regulation. The Russian Federation has developed a promising development strategy in this area. Seven national standards have been developed by experts in the field of Artificial intelligence in healthcare. These standards establish the procedures for conducting clinical and technical trials, performance requirements and the concept of life cycle, a quality management system and risk management. A separate standards is devoted to dataset creation for training and testing the developed algorithms, requirements for them and a metadata format. There are plans to bring the developed national standards to the international level, which will allow Russian manufacturers of artificial intelligence systems implemented these national standards to comply with foreign counterparts and become more competitive at the international level. The international community has already supported the development of an ISO standard based on the national standard for clinical trials. The development will be performed based on the technical committee ISO/TC 215 (Health informatics) in conjunction with ISO/IEC JTC 1/SC 42 (Artificial intelligence), this will allow bringing the national requirements for the Artificial intelligence to the international level. The cycle of these standards will summarize recognized methodologies, helping both manufacturers and medical organizations, doctors and patients to produce and use a quality, safe and effective product.

Keywords: standardization, medical artificial intelligence, artificial intelligence-based software as a medical device, medical software.

For citation: Zinchenko V.V., Khoruzhaya A.N., Sharova D.E., Akhmad E.S., Mokienko O.A., Vladzimirskyy A.V., Morozov S.P. Standardization in regulating artificial intelligence systems in Russian healthcare. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 923–933. DOI: 10.17816/KMJ2021-923.

Введение. Появляется всё больше доказательств того, что технологии искусственного интеллекта (ИИ) имеют потенциал стать эффективным помощником врача в диагностике заболеваний лёгких (рака лёгкого [1], туберкулёза [2] и прочих лёгочных болезней [3]), рака молочной железы [4], сердечно-сосудистых заболеваний [5] и многих других видов патологии [6–10]. Проработаны направления внедрения технологий ИИ в Российской Федерации, включающие решения в сфере навигации пациента в системе здравоохранения, поддержке принятия решений в области управления здравоохранением, а также в области поддержки принятия врачебных решений [11–13].

Кроме того, системы на основе искусственного интеллекта (СИИ) уже получают практическое применение. В частности, в Российской Федерации системы поддержки принятия врачебных решений, скрининговые системы уже зарегистрированы в качестве медицинского изделия и внедряются во врачебную практику.

Однако актуальными остаются проблемы, мешающие широкому распространению СИИ в практике здравоохранения [14].

Во-первых, возможно возникновение ошибок в работе моделей ИИ в условиях реальной клинической практики, что может быть связано с недостаточным качеством выборки данных, которую разработчики используют для обучения СИИ. Поскольку на данный момент нет требований к полноте и прозрачности документации СИИ, пользователи не могут удостовериться в соответствии обучающей выборки и данных пациентов реальной популяции.

Во-вторых, активно обсуждается защита персональных данных в эпоху информационных технологий, так как информация о пациентах используется как для обучения и тестирования СИИ, так и для их эксплуатации [15].

В-третьих, наибольшая проблема широкого внедрения СИИ — отсутствие полного доверия к ним врачей и пациентов [16].

СИИ представляют собой подобие «чёрного ящика», то есть алгоритм принятия решения не прозрачен как для самого медицинского специалиста, так и для пациента, потому что врач не может полностью раскрыть информа-

цию о лечении по причине непрозрачности решения СИИ.

Особое внимание при разработке и использовании СИИ следует уделять безопасности для пациентов, этот аспект также напрямую влияет на доверие к технологии. С целью повышения доверия устанавливается порядок оценки качества, эффективности и безопасности работы программного обеспечения как медицинского изделия, в том числе СИИ. Введённым приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.07.2020 №686н СИИ отнесены к 3-му классу — программному обеспечению с высокой степенью риска. Таким образом, контрольно-надзорные мероприятия должны быть выстроены с учётом всех особенностей и проблематик данного направления.

Все эти аспекты указывают на необходимость усовершенствования регламентирующих документов [17] и нормативных актов, которые будут устанавливать единые положения к формированию эксплуатационной документации СИИ, регламентировать порядок тестирования СИИ и определять параметры наборов данных, используемые при обучении и тестировании.

Целью данного литературного обзора стало исследование существующей на данный момент нормативно-правовой базы в области регулирования СИИ в мире, а также представление российского опыта создания первых национальных стандартов, которые будут устанавливать технические нормативы для разработки и применения технологий ИИ в здравоохранении.

Поиск литературы проводили в базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary на английском и русском языках. Также использовали международные нормативные документы IMDRF, Health Sciences Authority, FDA, международные обзоры и национальные стратегии в области ИИ ряда государств. Для поиска в PubMed и Google Scholar использовали запросы: «Artificial Intelligence/standardization», «Artificial Intelligence/legislation and jurisprudence», «systematic reviews», «Artificial Intelligence/clinical assessment».

Поиск в eLibrary проводили по ключевым словам «медицинское изделие на основе технологий искусственного интеллекта», «клинические испытания медицинских изделий на основе технологий искусственного интеллекта», «технические испытания медицинских изделий на основе технологий искусственного интеллекта», «клиническая оценка медицинских изделий» в связи со спецификой нормативно-правового регулирования в России.

Критерии включения: актуальные обзоры и нормативные документы, посвящённые использованию СИИ в системе здравоохранения, на английском или русском языке.

Критерии исключения: полный текст документа недоступен либо данные, приведённые в тексте, утратили достоверность/актуальность, научные статьи опубликованы в срок более 5 лет назад.

Международное регулирование систем на основе ИИ в медицине. На текущий момент нет полноценной нормативно-правовой базы, систем контроля и достаточного опыта работы в области технологий ИИ в мире. Для примера, директивы ведущего мирового сообщества компетентных органов в сфере регулирования медицинских изделий разных стран мира (IMDRF — от англ. International Medical Device Regulators Forum) [18], а также нормативное руководство Health Sciences Authority (Сингапур) описывают жизненный цикл и подходы к оценке программного обеспечения как медицинского изделия, но они не учитывают особенности технологий ИИ [19].

Относительно национальных стратегий в области ИИ ряд государств разработал свои документы. В США представлен документ для обсуждения в области СИИ «The national artificial intelligence research and development strategic plan: 2019 update», в котором указан стратегический план развития по следующим направлениям [20]:

- призыв к долгосрочным инвестициям в исследованиях ИИ;
- направленность на разработку эффективных методов взаимодействия человека и ИИ;
- понимание и устранение этических, правовых и социальных последствий ИИ;
- обеспечение безопасности СИИ;
- разработка общедоступных наборов данных для обучения и тестирования ИИ;
- призыв к измерению и оценке технологии ИИ с помощью стандартов и норм;
- лучшее понимание национальных потребностей сотрудников в научно-исследовательских и опытно-конструкторских учреждениях в области ИИ;
- расширение государственно-частного партнёрства для ускорения прогресса в области ИИ [21].

Внедрённые новые подходы регулирования программного обеспечения, являющегося медицинским изделием, в FDA предполагает большее внимание уделять не конечному продукту, а изготовителю (разработчику) [22]. Так FDA сможет предварительно сертифици-

ровать разработчика программного обеспечения (в том числе в области ИИ), который ранее продемонстрировал «культуру качества и организационного превосходства на основе объективных критериев», и сможет выходить на рынок с низким уровнем риска без обширного разрешения FDA.

В южнокорейском документе представлены все национальные стратегии, обозначенные следующим образом: «Если мы сосредоточим нашу национальную поддержку на сильных сторонах нашей политики, мы сможем сократить разрыв с мировыми лидерами в области ИИ. С этой целью правительство представляет национальное видение и общенациональные планы действий для нового скачка вперёд в нашей экономике и улучшении общества, используя преимущества цивилизационных изменений с помощью ИИ как прекрасную возможность» [23].

Евросоюз в 2020 г. опубликовал книгу «On Artificial Intelligence — A European approach to excellence and trust» [24], в которой предложен общий подход Евросоюза к развитию ИИ и способам формирования доверия к этой технологии. Эксперты видят большой потенциал в продвижении концепции обеспечения доверия к ИИ за счёт информирования пациента и врачей о функциональности ИИ, о том, как будут использоваться данные, и т.д. [25]. Документ «New Generation Artificial Intelligence Development Plan» [26] представил в 2017 г. Китай. В документе изложена проектная схема высшего уровня, в которой отражён подход страны к разработке технологий и приложений ИИ и определены общие цели до 2030 г. Отдельно поднимается вопрос обеспечения юридических и этических норм применения ИИ [27], который выходит за рамки данной работы.

Регулирующие документы для систем искусственного интеллекта в здравоохранении в России, опыт создания первых национальных стандартов. Нормативно-правовая база России в области ИИ и медицинских изделий также только начинает формироваться. Согласно Указу Президента РФ от 10.10.2019 №490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации», Национальной стратегией развития ИИ на период до 2030 г. определены задачи развития искусственного интеллекта в России, к которым относятся следующие:

- 1) поддержка научных исследований в целях обеспечения опережающего развития ИИ;
- 2) разработка и развитие программного обеспечения, в котором используются технологии ИИ;

- 3) повышение доступности и качества данных, необходимых для развития технологий ИИ;

- 4) повышение доступности аппаратного обеспечения, необходимого для решения задач в области ИИ;

- 5) повышение уровня обеспечения российского рынка технологий ИИ квалифицированными кадрами и уровня информированности населения о возможных сферах использования таких технологий;

- 6) создание комплексной системы регулирования общественных отношений, возникающих в связи с развитием и использованием технологий ИИ.

Во исполнение вышеуказанной стратегии разработан и 31 августа 2020 г. Правительственной комиссией по цифровому развитию утверждён паспорт федерального проекта «Искусственный интеллект» в рамках национальной программы «Цифровая экономика» [28]. Также в рамках стандартизации в области ИИ создан технический комитет 164 в качестве «зеркального органа» международного технического подкомитета SC42 «Искусственный интеллект», который входит в состав международного объединённого технического комитета ISO/IEC JTC1 «Информационные технологии» [29].

Приказом Росстандарта №3471 от 31 декабря 2019 г. на базе технического комитета 164 создан подкомитет 01 «Искусственный интеллект в здравоохранении» (ПК 01) [30].

Цель деятельности ПК 01, в состав которого вошли как исследователи из различных научных и клинических подразделений, так и разработчики СИИ, — координация работ по унификации и стандартизации требований, используемых при разработке, тестировании и эксплуатации СИИ в здравоохранении. В 2020 г. ПК 01 инициировал разработку первых семи национальных стандартов, которые будут регулировать ключевые аспекты применения ИИ в здравоохранении и его роли в принятии врачебных решений.

— Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 1. Клинические испытания.

— Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 2. Программа и методика технических испытаний.

— Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 3. Управление изменениями в системах искусственного интеллекта с адаптивными алгоритмами.

— Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 4. Оценка и контроль эксплуатационных параметров.



Рис. 1. Семь разрабатываемых стандартов в области регулирования систем искусственного интеллекта (СИИ); ГОСТ — государственный стандарт [Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы]

– Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 5. Требования к структуре и порядку применения набора данных для обучения и тестирования алгоритмов.

– Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 6. Общие требования к эксплуатации.

– Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 7. Процессы жизненного цикла.

На основе стандарта «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 1. Клинические испытания» (от лица экспертов ПК 01) инициирована разработка международного стандарта по клинической оценке программного обеспечения на базе ИИ ISO «Artificial Intelligence (AI) — Software testing of AI medical devices. Part 1: Clinical evaluation». Инициатива была включена в повестку пленарной сессии, прошедшей с 19 по 30 октября 2020 г. По итогу рассмотрения странами-членами ISO было принято единогласное решение о разработке вышеуказанного стандарта. Работа будет вестись на базе технического комитета ISO/TC 215 (Health informatics) совместно с ISO/IEC JTC 1/SC 42 (Artificial intelligence). На рис. 1 представлены текущие этапы работы над семью основополагающими стандартами.

Стандарт будет устанавливать правила проведения клинических испытаний (КИ) с целью регистрации СИИ как медицинского изделия, проводить испытания могут только медицинские организации, входящие в реестр Росздравнадзора и имеющие лицензию на данный вид деятельности. В стандарте подробно представлена методология проведения КИ, которая служит частью клинической оценки СИИ. При составлении и разработке документа эксперты ПК 01 основывались на международных документах, проектах в области регулирования СИИ, а также российских нормативных пра-

вовых актах и других работ [25–27, 31–33]. На рис. 2 представлена методология оценки СИИ в рамках технических испытаний (ТИ) и КИ.

Согласно представленной методологии клиническая оценка включает три составляющих:

1) клиническую связь — подтверждение научной обоснованности между результатами и назначением СИИ;

2) аналитическую валидацию — подтверждение точно, воспроизводимо и надёжно ли СИИ обрабатывает входные данные для создания надёжных выходных данных;

3) клиническую валидацию — подтверждение способности СИИ выдавать клинически значимые выходные результаты, связанные с целевым использованием выходных данных входе клинической практики.

В рамках данного стандарта и согласно нормативным предписаниям необходимо разрабатывать и оценивать СИИ в соответствии с требованиями безопасности и качества, особенно для врачей и других представителей медицины. СИИ должна быть «прозрачной» в понимании для медицинских работников и защищать интересы врачей и пациентов в области конфиденциальности личной информации. Только в этом случае удастся наладить доверительные отношения между врачами, пациентами и разработчиками [28–30, 34–36].

Также для повышения доверия к ИИ должны быть чётко сформулированы требования к наборам данных, применяемых при испытаниях СИИ. Поскольку данному аспекту полностью посвящён стандарт «Часть 5», в «Части 1» кратко описаны требования к порядку формирования наборов данных для проведения тестирований, а также стандартный набор показателей для оценки эффективности СИИ в рамках клинической валидации. Основными показателями в области оценки СИИ в рамках КИ представляются чувствительность, специфичность,



Рис. 2. Этапы клинической оценки систем искусственного интеллекта (СИИ); ПО — программное обеспечение; НПА — нормативно-правовые акты [Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы]

прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата и др. [18].

Рассматривается понятие системы менеджмента качества, которая должна быть внедрена в работу разработчика СИИ согласно действующим нормативным правовым актам и подтверждена соответствующими сертификатами. Наличие системы менеджмента качества для регистрирующего органа (Росздравнадзора) и медицинских организаций, приобретающих медицинские изделия (потребителей) после выхода на рынок, служит важным показателем доверия к разработанному продукту.

ГОСТ Р «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 2. Программа и методика технических испытаний». Для регистрации СИИ в качестве медицинского изделия и получения регистрационного удостоверения производитель должен пройти несколько этапов, первый из которых — ТИ. В ходе ТИ СИИ проверяют на качество, а также соответствие заявленной нормативной документации. Изучают эксплуатационную и техническую документацию от производителя СИИ, проводят или проверяют испытания согласно методике ТИ для конкретной СИИ. В ходе ТИ СИИ выполняют проверку соответствия стандартам безопасности, качества, менеджмента риска, системы менеджмента качества. Успешное прохождение ТИ даёт возможность производителям СИИ перейти к этапу прохождения КИ.

ГОСТ Р «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 5.

Требования к структуре и порядку применения набора данных для обучения и тестирования алгоритмов». Для достоверного и качественного проведения ТИ и КИ необходимы разработка дизайна испытаний и создание набора данных для тестирований. В «Части 5» поэтапно указаны требования к содержанию набора данных, его созданию и важности деидентификации данных, а также контроля качества и государственной регистрации верифицированного набора данных. Отдельная глава посвящена системе менеджмента качества при разработке, тестировании и обучении набора данных. В приложениях к стандарту приведен разработанный список метаданных для помощи в создании наборов данных как медицинским организациям для тестирования СИИ, проводящим испытания, так и производителям для обучения алгоритмов.

На рис. 3 представлен процесс подготовки набора данных, который может быть изменён в условиях конкретных задач.

За исключением указанных выше стандартов, разработаны стандартизирующие подходы к управлению изменениями СИИ с адаптивными алгоритмами, оценке и контролю эксплуатационных параметров, в целом понятию жизненного цикла СИИ (рис. 4) и другие основополагающие моменты. Всё вышеперечисленное необходимо для обеспечения должного качества, эффективности и безопасности работы СИИ, воспроизводимости результатов, от чего зависит, в том числе, дальнейшее развитие здравоохранения.

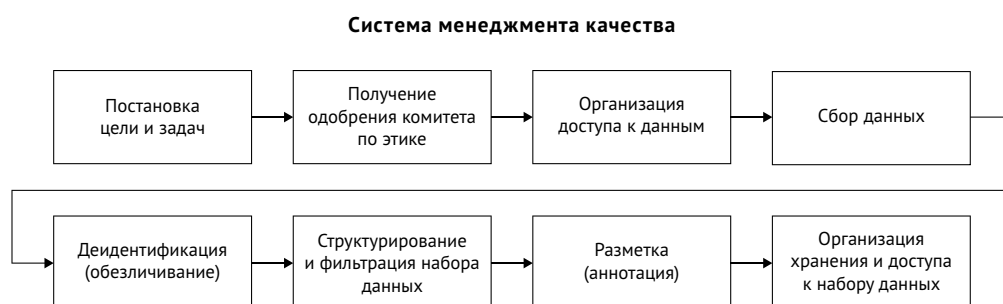


Рис. 3. Процесс подготовки набора данных для обучения и тестирования систем искусственного интеллекта [Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы]

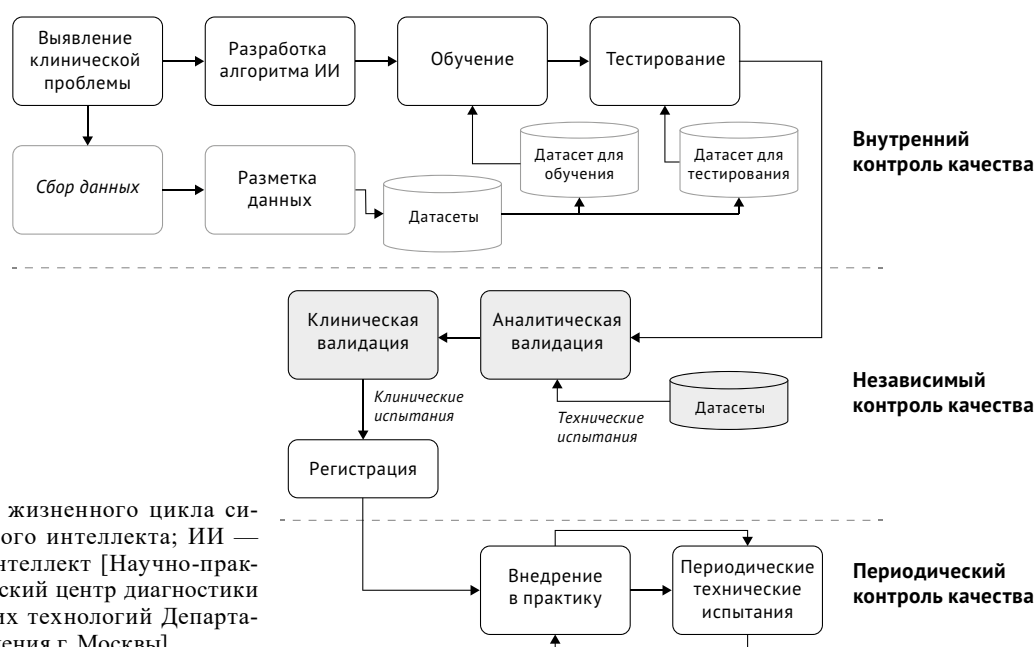


Рис. 4. Процессы жизненного цикла систем искусственного интеллекта; ИИ — искусственный интеллект [Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы]

В феврале 2020 г. Росстандартом была принята «Перспективная программа стандартизации на период 2020–2027 гг.». Согласно ей, за 7 лет эксперты ПК 01 планируют разработать порядка 50 стандартов в сфере медицины и здравоохранения по 10 основным направлениям (рис. 5).

В соответствии с планом сначала будут разработаны основополагающие стандарты, регулирующие общие требования к СИИ, используемые в здравоохранении. Эксперты уже приступили к созданию ряда национальных стандартов для конкретных областей медицины: лучевой и функциональной диагностики, гистологии, систем дистанционного мониторинга, систем поддержки принятия врачебных решений, обработки больших данных, реконструкции изображений, аналитики и прогнозирования, а также образовательных программ в здравоохранении.

Ранее было показано, что подобные документы играют важную экономическую роль — они становятся катализаторами инновационной деятельности [37]. Стандарты создают условия для разработки инновационных продуктов и облегчают их выход на рынки, способствуя распространению среди целевой аудитории. Кроме того, они регулируют правила инновационных «соревнований», уравнивая между собой небольшие компании и крупные технологические корпорации.

Помимо этого, ранее было показано [38], что введение стандартов способно повысить доверие в цепочке «клиент-поставщик» и улучшить взаимоотношения между разработчиками и пользователями инновационных продуктов.

Обсуждение: значение национальных стандартов в области здравоохранения, перспективы правового регулирования. Нормативы

БЛОК 1 Общие требования Клинические и технические испытания (2 ГОСТ Р). Оценка и контроль параметров, адаптивные алгоритмы, общие требования, процессы ЖЦ (4 ГОСТ Р). Словарь терминов, классификация, СМК, система менеджмента риска, этические аспекты (5 ГОСТ Р)	БЛОК 4 Системы дистанционного мониторинга Общие требования (1 ГОСТ Р). Дистанционный мониторинг физиологической функций. Требования к обработке, хранению и интерпретации (1 ГОСТ Р). Дистанционный мониторинг антропометрических данных, двигательной активности пациента, выраженности боли и степени функциональных ограничений (1 ГОСТ Р)	БЛОК 8 Большие данные в здравоохранении Общие требования. Формат представления результатов анализа и прогноза (3 ГОСТ Р). Требования к передаче и хранению результатов работы алгоритмов (1 ГОСТ Р)
БЛОК 2 Лучевая диагностика Общие положения (1 ГОСТ Р). Запланирована разработка на 2021 год	БЛОК 5 Гистология Классификация, сортировка и дифференциальный анализ образцов тканей и жидкостей (1 ГОСТ Р)	БЛОК 9 Аналитика и прогнозирование Общие положения (1 ГОСТ Р). Маршрутизация и оптимизация потоков пациентов (1 ГОСТ Р). Аналитика для сегментации и профилирования пациентов (1 ГОСТ Р)
БЛОК 3 Функциональная диагностика Общие положения (1 ГОСТ Р). СИИ для контроля качества диагностических данных (1 ГОСТ Р). СИИ для мониторинга и оптимизации параметров протоколов исследований (1 ГОСТ Р)	БЛОК 6 СППВР в здравоохранении Общие положения (1 ГОСТ Р)	БЛОК 10 Образовательные программы в здравоохранении Разработка образовательных цифровых платформ (тренажёров) для получения практических навыков по клиническим дисциплинам (1 ГОСТ Р)
	БЛОК 7 Реконструкция изображений Применение алгоритмов искусственного интеллекта для реконструкции изображений. Общие положения (1 ГОСТ Р)	БЛОК 11 Метрологические стандарты 13 ГОСТ Р

Рис. 5. Перспективная программа стандартизации в области медицинских изделий на период 2020–2027 гг.; ГОСТ — государственный стандарт; ЖЦ — жизненный цикл; СМК — система менеджмента качества; СИИ — система искусственного интеллекта; СППВР — система поддержки принятия врачебных решений [Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы]

тивно-правовая база для разработки и применения СИИ в области здравоохранения находится на начальных этапах своего развития. Текущий недостаток стандартизации приводит к затруднению и подчас невозможности сравнения различных обучающих наборов данных, а также характеристик самих СИИ. В настоящий момент ни один из зарубежных регулирующих органов не имеет надлежащей экспертизы в области технологий ИИ. В этом аспекте опыт России признан международным сообществом в лице ISO передовым, поскольку в настоящее время идёт разработка нормативно-правовой базы и основополагающих стандартов, непосредственно для СИИ.

Использование разработчиками СИИ стандартов имеет несколько важных преимуществ. Во-первых, это и поддержка конкуренции: обеспечение равных для всех условий доступа к данным, необходимым для разработки СИИ, возможностей для применения экспериментальных правовых режимов и мер государственной поддержки. Во-вторых, это снижение издержек на производстве, повышение имиджа компании, выпуск качественной и безопасной продукции, социально-ориентированный характер СИИ: приоритет благополучия человека (цель обеспечения благополучия и безопасности человека должна преобладать над иными целями разработки и применения СИИ).

Стандарты позволяют минимизировать вероятность причинения вреда вследствие некачественной или вредной работы СИИ (следует не допускать разработку, оборот и применение СИИ, способных по своей инициативе целенаправленно действовать или бездействием

причинять вред человеку), обеспечить подконтрольность человеку (в той мере, в которой это возможно с учётом требуемой степени автономности систем ИИ). Также они будут регулировать недопущение противоправной манипуляции СИИ поведением человека.

Участие производителей СИИ в разработке стандартов даёт ряд очевидных преимуществ. Они смогут спроектировать свой сервис в соответствии с законом, в том числе с требованиями безопасности, а также применить свой прикладной опыт для развития продукта и инфраструктуры их разработки.

В числе других преимуществ:

- улучшение производительности и качества ИТ-продуктов и систем;
- улучшение безопасности ИТ-систем и информации;
- разработка портативности прикладного программного обеспечения;
- улучшение функциональной совместимости ИТ-продуктов и систем;
- улучшение унификации инструментов и средств разработки;
- улучшение гармонизации ИИ-словаря в здравоохранении;
- улучшение эргономичности дизайна пользовательских интерфейсов.

Заключение. В настоящий момент в России нормативно-техническое регулирование в области ИИ только начинает формироваться. Стандартизация в области ИИ в здравоохранении направлена на установку процесса испытаний СИИ, в рамках которых оцениваются их безопасность, эффективность и качество. Кроме того, унификация лучших практик позволит структурировать разработку, оценку и кон-

троль безопасности в области технологий ИИ и повысить к ним доверие общества.

Стандарты будут предписывать не только разработку и этапы тестирования СИИ, но и весь жизненный цикл — для помощи производителям; будут применимы как в работе аккредитованных испытательных лабораторий при проведении ТИ, так и при проведении КИ в целях регистрации соответствующих СИИ как медицинских изделий.

Методологии, положенные в основу стандартов, представляют конвергенцию научно-медицинских решений в различных областях. Они позволят дать определённую в порядке клинической оценки СИИ, дадут структурированный ответ в области формирования эталонных наборов данных, включая метаданные к ним, а также относительно системы менеджмента качества и менеджмента риска применительно именно к СИИ.

Участие авторов. В.В.З. — концепция статьи, сбор и обработка материала, написание текста, составление списка литературы; А.Н.Х. — концепция статьи, сбор и обработка материала, написание текста, составление списка литературы; А.В.В. — концепция статьи, редактирование; Д.Е.Ш. — сбор и обработка материала, написание текста; Е.С.А. — сбор и обработка материала, редактирование; О.А.М. — редактирование; С.П.М. — редактирование. **Источник финансирования.** Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках научно-исследовательской работы (№ЕГИСУ: АААА-А21-121012290079-2) в соответствии с Программой Департамента здравоохранения г. Москвы «Научное обеспечение столичного здравоохранения» на 2020–2022 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность за подготовку публикации К.А. Сергуневой, А.В. Гусеву и Р.В. Решетникову.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мелдо А.А., Уткин Л.В., Моисеенко В.М. Алгоритмы диагностики XXI века. Искусственный интеллект в распознавании рака лёгкого. *Практич. онкол.* 2018; 19 (3): 292–298. [Meldo A.A., Utkin L.V., Moiseyenko V.M. XXI century diagnostic algorithms. Artificial intelligence in lung cancer detection. *Prakticheskaya onkologiya.* 2018; 19 (3): 292–298. (In Russ.)] DOI: 10.31917/1903292.
2. Бородулина Е.А. Искусственный интеллект в выявлении туберкулёза: возможности и перспективы. *Врач.* 2020; 31 (5): 30–33. [Borodulina E.A. Artificial intelligence in tuberculosis detection. Opportunities and prospects. *The Doctor.* 2020; 31 (5): 30–33. (In Russ.)] DOI: 10.29296/25877305-2020-05-06.
3. Castaldi P.J., Boueiz A., Yun J., Estepar R.S.J., Ross J.C., Washko G., Cho M.H., Hersh C.P., Kinney G.L., Young K.A., Regan E.A., Lynch D.A., Criner G.J., Dy J.G., Rennard S.I., Casaburi R., Make B.J., Crapo J., Silverman E.K., Hokanson J.E.; COPDGene Investigators. Machine Learning characterization of COPD Subtypes: insights from the COPDGene Study. *Chest.* 2020; 157.5: 1147–1157. DOI: 10.1016/j.chest.2019.11.039.
4. Retson T.A., Eghtedari M. Computer-Aided detection/diagnosis in breast imaging: a focus on the evolving FDA regulations for using software as a medical device. *Curr. Radiol. Rep.* 2020; 8: 7. DOI: 10.1007/s40134-020-00350-6.
5. Гусев А.В., Гаврилов Д.В., Корсаков И.Н., Серова Л.М., Новицкий Р.Э., Кузнецова Т.Ю. Перспективы использования методов машинного обучения для предсказания сердечно-сосудистых заболеваний. *Врач и информ. технологии.* 2019; (3): 41–47. [Gusev A.V., Gavrilov D.V., Korsakov I.N., Serova L.M., Novitsky R.E., Kuznetsova T.Yu. Prospects for the use of machine learning methods for predicting cardiovascular disease. *Vrach i informatsionnye tekhnologii.* 2019; (3): 41–47. (In Russ.)]
6. He J., Baxter S.L., Xu J., Xu J., Zhou X., Zhang K. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nat. Med.* 2019; 25: 30–36. DOI: 10.1038/s41591-018-0307-0.
7. Ranschaert E.R., Morozov S.P., Algra P.R. *Artificial Intelligence in Medical Imaging.* 1st ed. Springer International Publishing. 2019; 373 p. DOI: 10.1007/978-3-319-94878-2.
8. Гусев А.В., Добридюк С.Л. Искусственный интеллект в медицине и здравоохранении. *Информационное общество.* 2017; (4–5): 78–93. [Gusev A.V., Dobridnyuk S.L. Artificial intelligence in medicine and healthcare. *Informatsionnoe obshchestvo.* 2017; (4–5): 78–93. (In Russ.)]
9. Куракова Н.Г., Цветкова Л.А., Черченко О.В. Технологии искусственного интеллекта в медицине и здравоохранении: позиции России на глобальном патентном и публикационном ландшафте. *Врач и информ. технологии.* 2020; (2): 81–100. [Kurakova N.G., Tsvetkova L.A., Cherchenko O.V. Artificial intelligence technologies in medicine and healthcare: Russia's position on the global patent and publication landscape. *Vrach i informatsionnye tekhnologii.* 2020; (2): 81–100. (In Russ.)] DOI: 10.37690/1811-0193-2020-2-81-100.
10. Мелдо А.А., Уткин Л.В., Трофимова Т.Н. Искусственный интеллект в медицине: современное состояние и основные направления развития интеллектуальной диагностики. *Лучевая диагностика и терапия.* 2020; (1): 9–17. [Meldo A.A., Utkin L.V., Trofimova T.N. Artificial intelligence in medicine: current state and main directions of development of the intellectual diagnostics. *Luchevaya diagnostika i terapiya.* 2020; (1): 9–17. (In Russ.)] DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-9-17.
11. Лебедев Г.С., Фомина И.В., Шадеркин И.А., Лисненко А.А., Рябков И.В., Качковский С.В., Мелаев Д.В. Основные направления развития интернет-технологий в здравоохранении (систематический обзор). *Социал. аспекты здоровья населения.* 2017; 57 (5): 10. [Lebedev G.S., Fomina I.V., Shaderkin I.A., Lisnenko A.A., Ryabkov I.V., Kachkovskiy S.V., Melaev D.V. Main directions for development of internet-technologies in health care (systematic review). *Social aspects of population health.* 2017; 57 (5): 10. (In Russ.)] DOI: 10.21045/2071-5021-2017-57-5-10.

12. Карпов О.Э., Клименко Г.С., Лебедев Г.С. Применение интеллектуальных систем в здравоохранении. *Соврем. наукоёмкие технол.* 2016; (7-1): 38–43. [Karpov O.E., Klimenko G.S., Lebedev G.S. Application of intelligent systems in health care. *Modern high technologies.* 2016; (7-1): 38–43. (In Russ.)]
13. Гусев А.В., Зарубина Т.В. Поддержка принятия врачебных решений в медицинских информационных системах медицинской организации. *Врач и информ. технол.* 2017; (2): 60–72. [Gusev A.V., Zarubina T.V. Clinical Decisions Support in medical information systems of a medical organization. *Vrach i informatsionnye tekhnologii.* 2017; (2): 60–72. (In Russ.)]
14. Elenko E., Speier A., Zohar D. A regulatory framework emerges for digital medicine. *Nat. Biotechnol.* 2015; 33: 697–702. DOI: 10.1038/nbt.3284.
15. Hwang T.J., Kesselheim A.S., Vokinger K.N. Life-cycle regulation of artificial intelligence — and machine learning-based software devices in medicine. *JAMA.* 2019; 322 (23): 2285–2286. DOI: 10.1001/jama.2019.16842.
16. Goodman K.W. Ethics in health informatics. *Yearbook of medical informatics.* 2020; 29 (1): 26–31. DOI: 10.1055/s-0040-1701966.
17. Андреева И.Л., Натензон М.Я. Первоочередные задачи развития инновационного цифрового здравоохранения России. *Пробл. стандартизации в здравоохранении.* 2017; (11–12): 3–9. [Andreeva I.L., Natenzon M.Y. Priorities for the development of innovative digital healthcare in Russia. *Health care standardization problems.* 2017; (11–12): 3–9. (In Russ.)] DOI: 10.26347/1607-2502201711-12003-009.
18. IMDRF/SaMD WG/N41FINAL: 2017. *Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation.* http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170921-samd-n41-clinical-evaluation_1.pdf (access date: 02.09.2021).
19. *Regulatory Guidelines for Software Medical Devices — A Life Cycle Approach.* April 2020. Singapore. <https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/announcements/regulatory-updates/regulatory-guidelines-for-software-medical-devices--a-lifecycle-approach.pdf> (access date: 02.09.2021).
20. FDA. *Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD) — Discussion Paper and Request for Feedback.* https://www.kslaw.com/attachments/000/007/073/original/7-1-19_Intellectual_Property___Technology_Law_Journal.pdf?1562866795 (access date: 02.09.2021).
21. *The National Artificial Intelligence Research and Development Strategy Plan (2016–2019).* <https://www.nitrd.gov/pubs/National-AI-RD-Strategy-2019.pdf> (access date: 20.09.2021).
22. Yaeger K.A., Martini M., Yaniv G., Oermann E.K., Costa A.B. United States regulatory approval of medical devices and software applications enhanced by artificial intelligence. *Health Policy and Technology.* 2019; 8 (2): 192–197. DOI: 10.1016/j.hlpt.2019.05.006.
23. *AI in Korea.* <https://www.oecd.ai/dashboards/countries/SouthKorea> (access date: 20.09.2021).
24. *On artificial intelligence — A European approach to excellence and trust.* https://ec.europa.eu/info/publications/white-paper-artificial-intelligence-european-approach-excellence-and-trust_en (access date: 20.09.2021).
25. Schneeberger D., Stöger K., Holzinger A. The European Legal Framework for Medical AI. In: *Lecture Notes in Computer Science.* Vol. 12 279, Machine learning and knowledge extraction. 2020; 209–226. DOI: 10.1007/978-3-030-57321-8.
26. *In their own words — New Generation Artificial Intelligence Development Plan.* <https://www.airuniversity.af.edu/CASI/Display/Article/2521258/in-their-own-words-new-generation-artificial-intelligence-development-plan/> (access date: 20.09.2021).
27. Reddy S., Allan S., Coghlan S., Cooper P. A governance model for the application of AI in health care. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2020; 27 (3): 491–497. DOI: 10.1093/jamia/ocz192.
28. *Паспорт национальной программы «Цифровая экономика Российской Федерации»* (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. №16). <http://government.ru/info/35568/> (дата обращения: 03.09.2021). [*Passport of the national program “Digital Economy of the Russian Federation”* (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects, minutes of December 24, 2018 No. 16). <http://government.ru/info/35568/> (access date: 03.09.2021).] DOI: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.020813>.
29. Приказ Росстандарта от 25 июля 2019 г. №1732 «О создании технического комитета по стандартизации “Искусственный интеллект”». <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=735452#4SISMoSvOiyks9EN> (дата обращения: 03.09.2021). [The Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology №1732, issued at 25.07.2019 “On the creation of a technical committee for standardization “Artificial Intelligence””. <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=735452#4SISMoSvOiyks9EN> (access date: 03.09.2021). (In Russ.)]
30. Приказ технического комитета по стандартизации «Искусственный интеллект» от 13 января 2020 г. №1 «Об определении базовой организации подкомитета “Искусственный интеллект в здравоохранении”». https://tele-med.ai/media/uploads/2021/03/18/01_-2-2.pdf (дата обращения: 03.09.2021). [Order of the Technical Committee for Standardization “Artificial Intelligence” No. 1, issued at January 13, 2020 “On the definition of the basic organization of the subcommittee “Artificial Intelligence in Healthcare””. https://tele-med.ai/media/uploads/2021/03/18/01_-2-2.pdf (access date: 03.09.2021). (In Russ.)]
31. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2016 г. №29 «О правилах проведения клинических и клинико-лабораторных испытаний (исследований) медицинских изделий». https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01410222/cncd_17052016_29 (дата обращения: 20.09.2021). [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 29, issued at February 12, 2016 “On the rules for conducting clinical and clinical laboratory tests (research) of medical devices”. https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01410222/cncd_17052016_29 (access date: 20.09.2021). (In Russ.)]
32. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 12.02.2016 №28 «Об утверждении Правил проведения технических испытаний медицинских изделий». https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01410219/cncd_17052016_28 (дата обращения: 20.09.2021). [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 28, issued at 12.02.2016 “On approval of the Rules for conducting technical tests of medical devices”. https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01410219/cncd_17052016_28 (access date: 20.09.2021). (In Russ.)]

33. Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К., Колбин А.С. *Управление клиническими исследованиями*. 1-е изд. М.: Буки Веди, Издательство ОКИ. 2017; 676 с. [Belousov D.Yu., Zyryanov S.K., Kolbin A.S. *Upravlenie klinicheskimi issledovaniyami*. (Clinical research management.) 1st ed. M.: Buki Vedi, Izdatel'stvo OKI. 2017; 676 p. (In Russ.)]

34. Pesapane F., Volonté C., Codari M., Sardanelli F. Artificial intelligence as a medical device in radiology: ethical and regulatory issues in Europe and the United States. *Insights Imaging*. 2018; 9: 745–753. DOI: 10.1007/s13244-018-0645-y.

35. Marc D.K., Ronald M.S., Raymond G. Medical image data and datasets in the era of machine learning — whitepaper from the 2016 C-MIMI Meeting Dataset Session. *J. Digit. Imaging*. 2017; 30: 392–399. DOI: 10.1007/s10278-017-9976-3.

36. Gerke S., Minssen T., Cohen G. Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare. In: *Artificial Intelligence in Healthcare*. Academic Press. 2020; 295–336. DOI: 10.1016/B978-0-12-818438-7.00012-5.

37. Куприяновский В.П., Ярцев Д.И., Уткин Н.А., Намиот Д.Е. Экономика стандартизации в цифровую эпоху и информационно-коммуникационные технологии на примере Британского института стандартов. *Intern. J. Open Inform. Technol.* 2016; 4 (6): 1–9. [Kupriyanovsky V.P., Yartsev D.I., Utkin N.A., Namiot D.E. Economy standards in the digital age and information and communication technologies on the example of the British Standards Institute. *Intern. J. Open Inform. Technol.* 2016; 4 (6): 1–9. (In Russ.)]

38. Гусев А.В., Плисс М.А. Основные рекомендации к созданию и развитию информационных систем в здравоохранении на базе искусственного интеллекта. *Врач и информ. технологии*. 2018; (3): 45–60. [Gusev A.V., Pliss M.A. The basic recommendations for the creation and development of information systems in health care based on artificial intelligence. *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2018; (3): 45–60. (In Russ.)]

Обоснование лечения и возможные исходы тяжёлого COVID-19

Рустэм Фидагиевич Хамитов^{1,2*}, Елена Николаевна Андреичева¹,
Аделя Ринадовна Хайруллина¹, Гульназ Фаритовна Мингалеева¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Управление здравоохранения по г. Казани, г. Казань, Россия

Реферат

Известна роль гиалуроновой кислоты в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома, в том числе ассоциированного с тяжёлым COVID-19. Провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли) — сильные индукторы синтетазы гиалуроновой кислоты (HAS2) в CD31⁺ эндотелиальных клетках, ECAM⁺ клетках альвеолярного эпителия лёгких и фибробластах. Гиалуроновая кислота может поглощать воду в количествах, значительно превышающих собственную молекулярную массу. Уменьшение присутствия или ингибирование синтеза гиалуроновой кислоты имеет большое значение для облегчения дыхания пациентов с COVID-19. Препараты на основе гиалуронидазы способны уменьшать накопление гиалуроновой кислоты и способствовать очищению альвеол. Респираторные вирусные инфекции, в том числе пандемические штаммы коронавирусов, особенно при тяжёлом течении с острым респираторным дистресс-синдромом, могут осложняться развитием фиброза лёгких. Было показано, что изменения на рентгеновских компьютерных томограммах, характерные для фиброза, в первые годы после перенесённого COVID-19 могут в значительной степени регрессировать. Представлен клинический случай из практики лечения пациентки с тяжёлым течением COVID-19, значимой кардиоваскулярной коморбидностью, ожирением 2-й степени, что было расценено в качестве значимых факторов риска неблагоприятного исхода. С признаками прогрессирующей дыхательной недостаточности пациентка была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии, начата пульс-терапия глюкокортикоидами и антикоагулянтами. Усугубление тяжести состояния расценено как начало острого респираторного дистресс-синдрома, осложнившего цитокиновый шторм, индуцированный коронавирусом. Пациентка взята на высокопоточную оксигенацию. Назначен антицитокиновый препарат, получено снижение количества воспалительных маркёров, однако сохранялись явления тяжёлой дыхательной недостаточности. Было принято решение о подключении к лечению бовгиалуронидазы азоксимера. Состояние начало стабилизироваться, пациентка выписалась в удовлетворительном состоянии без кислородной поддержки. Существующие данные о негативной роли гиалуроновой кислоты в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19, а также необходимость снижения вероятности развития остаточных фиброзных изменений в лёгких у пациентов, перенёвших острый респираторный дистресс-синдром, предполагают необходимость дальнейших исследований свойств отечественной бовгиалуронидазы азоксимера при лечении тяжёлых форм COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, лёгочные исходы, лечение.

Для цитирования: Хамитов Р.Ф., Андреичева Е.Н., Хайруллина А.Р., Мингалеева Г.Ф. Обоснование лечения и возможные исходы тяжёлого COVID-19. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 934–939. DOI: 10.17816/KMJ2021-934.

Justification of treatment and possible outcomes of severe COVID-19

R.F. Khamitov^{1,2}, E.N. Andreicheva¹, A.R. Hairullina¹, G.F. Mingaleeva¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Board of Public Health of Kazan City, Kazan, Russia

Abstract

The role of hyaluronic acid in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome, including those associated with severe COVID-19, is known. Pro-inflammatory cytokines (interleukin-1, tumor necrosis factor) are strong

inducers of hyaluronic acid synthase (HAS2) in CD31⁺ endothelial cells, EpCAM⁺ cells of the alveolar epithelium of the lungs and fibroblasts. Hyaluronic acid can absorb water in quantities significantly exceeding its own molecular weight. Reducing the presence or inhibiting of hyaluronic acid synthesis is of great importance for facilitating the breathing of COVID-19 patients. Hyaluronidase-based preparations can reduce the accumulation of hyaluronic acid and promote pulmonary alveoli cleansing. Respiratory viral infections, including pandemic strains of coronaviruses, especially in severe cases with acute respiratory distress syndrome, can be complicated by the development of pulmonary fibrosis. It has been shown that changes in X-ray Computed Tomography findings characteristic of fibrosis in the first year after COVID-19 can significantly regress. A clinical case from the practice of treating a patient with a severe course of COVID-19, significant cardiovascular comorbidity, grade 2 obesity, which was regarded as significant risk factors for an unfavorable outcome, is presented. The patient with signs of progressive respiratory failure was admitted to the intensive care unit. Pulse therapy with glucocorticosteroids and anticoagulants was started. Deterioration of the condition is regarded as the beginning of acute respiratory distress syndrome, which complicated the cytokine storm induced by the coronavirus. The patient was taken for high-flow oxygenation. An anti-cytokine therapy was prescribed. Reduction of inflammatory markers was obtained, but severe respiratory failure persisted. The bovine hyaluronidase azoximer was included in the treatment. The patient's condition began to stabilize then she was discharged in stable condition without oxygen support. The available data on the negative role of hyaluronic acid in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19, as well as the need to reduce the likelihood of developing residual fibrous changes in the lungs in patients who have undergone acute respiratory distress syndrome, suggest the need for further studies of domestic azoximer bovine hyaluronidase properties in the treatment of severe forms of COVID-19.

Keywords: COVID-19, pulmonary outcomes, treatment.

For citation: Khamitov R.F., Andreicheva E.N., Hairullina A.R., Mingaleeva G.F. Justification of treatment and possible outcomes of severe COVID-19. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 934–939. DOI: 10.17816/KMJ2021-934.

С начала мировой пандемии новой коронавирусной инфекции на середину августа 2021 г. в мире были официально зарегистрированы свыше 205 млн заболевших COVID-19, из которых более 4,3 млн умерли. Для России эти цифры составили 6,5 млн заболевших (44,7 на 1000 населения) и 170 тыс. смертельных исходов. По Республике Татарстан заболели 24,5 тыс. человек (6,3 на 1000 населения), умерли более 600 пациентов [1].

Результаты вскрытия пациентов, погибших от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), осложнившего течение тяжёлого COVID-19, продемонстрировали заполнение лёгких гелеобразной массой. Это в какой-то степени напоминало лёгкие пациентов при утоплении. Природу этого явления ещё предстоит уточнить, однако известна роль гиалуроновой кислоты в патогенезе ОРДС, в том числе ассоциированного с тяжёлым COVID-19, при котором метаболизм гиалуроновой кислоты бывает дефектным [2, 3]. В лёгких пациентов с COVID-19 повышены уровни воспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли). Данные цитокины — сильные индукторы синтеза гиалуроновой кислоты (HAS2) в CD31⁺ эндотелиальных клетках, EpCAM⁺ клетках альвеолярного эпителия лёгких и фибробластах.

Гиалуроновая кислота обладает способностью поглощать воду в количествах, в 1000 раз

превышающих собственную молекулярную массу. Таким образом, уменьшение присутствия или ингибирование синтеза гиалуроновой кислоты имеет большое значение для облегчения дыхания пациентов с COVID-19. Препараты на основе гиалуронидазы могут уменьшать накопление гиалуроновой кислоты и таким образом способствовать очищению альвеол [3]. В экспериментальных моделях на животных нарушения оксигенации, индуцированные вирусом гриппа, уменьшались интраназальным введением гиалуронидазы [4].

Морфологической основой ОРДС, наиболее частой причины смерти пациентов в острую клиническую фазу COVID-19, бывает тяжёлое диффузное повреждение альвеол, верифицированное в 93,3% случаев, которое проявлялось преимущественно острым альвеолярным повреждением (32%), организуемым (25%) и/или фиброзирующим (43%) паттернами [5].

Механическая вентиляция лёгких при ОРДС, осложняющем тяжёлое течение COVID-19, признанная в качестве фактора, способствующего развитию фибропролиферативного ответа, не только индуцирует секрецию трансформирующего фактора роста β_1 , но также активирует синтез коллагена и ингибирует синтез коллагеназы [6].

Часть пациентов с ОРДС, выживших в острую фазу заболевания, в последующем (на сроках более 3 нед) могут умереть в результа-

те прогрессирования лёгочного фиброза. Хотя прямая связь между респираторными вирусными инфекциями и развитием прогрессирующего фиброза до конца не установлена, данные предыдущих глобальных вспышек атипичной пневмонии с тяжёлым острым респираторным синдромом и ближневосточного респираторного синдрома демонстрируют чёткую связь между коронавирусной инфекцией, стойкими нарушениями функций лёгких и аномальными рентгенологическими данными, соответствующими лёгочному фиброзу [7].

В длительном исследовании с динамической оценкой данных рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) у пациентов, инфицированных пандемическими штаммами коронавируса, в период с 2003 по 2018 г. были выявлены изменения лёгочной паренхимы, в том числе по типу «матового стекла» и линейных уплотнений у 38% пациентов. Оценка данных изменений у этих больных в течение 15 лет продемонстрировала ощутимый регресс в течение первых 12 мес после инфицирования. Однако фиброзные изменения сохранялись и оставались стабильными в течение последующих лет: в 2018 г. были обнаружены в 4,6% случаев [7]. Другие респираторные вирусы, включая грипп (штаммы H1N1 и H5N1), также могут способствовать развитию фиброза лёгких. При этом вирус гепатита С, цитомегаловирус человека и вирус Эпштейна¹–Барр способны выступать в качестве вирусных кофакторов в развитии идиопатического лёгочного фиброза [8].

Фиброз может быть конечным результатом многих хронических воспалительных заболеваний (сердце, печень, лёгкие и почки не составляют исключение). В ответ на повреждение тканей миофибробласты из нескольких источников (включая резидентные фибробласты, мезенхимальные клетки, циркулирующие фибробласты и другие типы клеток) могут инициировать заживление ран, изменяя внеклеточную среду для восстановления целостности тканей и способствуя замене паренхиматозных клеток. Обычно этот процесс завершается после заживления ткани [9].

Однако повторное повреждение и восстановление (тяжёлый пациент с COVID-19) могут нарушать баланс этого процесса, что ведёт к чрезмерному патологическому отложению белка внеклеточного матрикса, сопровождающемуся повышением активности миофибробла-

стов. Это может способствовать хроническому воспалительному окружению макрофагов и инфильтрации иммунных клеток. В такой клеточной среде высвобождается множество провоспалительных и профибротических цитокинов, активируя пути, связанные с фиброзом [9].

Немало публикаций, в которых были показаны терапевтические возможности низких или средних доз глюкокортикоидов при проявлениях неспецифической интерстициальной пневмонии или организуемой пневмонии в восстановительной фазе у пациентов с признаками прогрессирующего фиброза [10]. Отмечена высокая распространённость остаточных рентгенологических изменений после острой фазы COVID-19 (30–60%), но при этом в отличие от бактериальной пневмонии у немалого количества пациентов показана возможность хорошего регресса указанных изменений в течение 6–12 мес после перенесённой коронавирусной инфекции [10].

Чрезвычайно важен поиск новых путей лечения тяжёлых форм COVID-19, предотвращения осложнений острого периода инфекции, в первую очередь ОРДС, во многом определяющего вероятность ближайших и отдалённых неблагоприятных осложнений и исходов постковидного периода.

К перспективным отечественным разработкам, которые могли бы помочь пациентам в РФ в снижении вероятности развития остаточных фиброзных изменений в лёгочной ткани после перенесённого тяжёлого COVID-19, можно отнести препарат бовгиалуронидазы азоксимер, в официальных показаниях к назначению которой значится лечение пневмосклероза, фиброзирующего альвеолита, туберкулёза (кавернозно-фиброзного, инфильтративного, туберкулом) [11]. Противофиброзное действие бовгиалуронидазы азоксимера проявляется вследствие ферментативной активности гиалуронидазы, расщепляющей гликозаминогликаны, представляющие основу межклеточного матрикса соединительной ткани. В недавней публикации был продемонстрирован лечебный и профилактический эффект бовгиалуронидазы азоксимера в отношении пневмофиброза у пациентов, перенёвших COVID-19, вне зависимости от степени тяжести. Авторы рекомендовали проводить не менее трёх лечебных курсов с интервалом 6 мес для большего патогенетического эффекта [12].

Вниманию читателя представлен клинический случай успешного лечения тяжёлой формы COVID-19.

Пациентка Т. 65 лет была госпитализирована с жалобами на выраженную общую сла-

¹Примечание редакции. Эпштейн (Epstein, Michael Anthony; род. 1921), британский вирусолог. В русскоязычной литературе устоялось написание «Эпштейн».



Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томограмма при госпитализации (КТ 2)

бость, повышение температуры тела до 38,5 °С, одышку при малейшей физической нагрузке, сухой приступообразный кашель. Заболела неделю назад: повысилась температура тела до 38 °С, появилась и стала нарастать общая слабость. Самостоятельно начала принимать парацетамол, таблетки от кашля. В связи с отсутствием заметного эффекта через 4 дня лечение дополнила спреем интерферона альфа-2b в нос, амоксициллином 500 мг 3 раза в день и бактериальным лизатом (бронхо-муналом) внутрь.

В поликлинику обратилась на 5-й день, была направлена на рентгенографию органов грудной клетки, выявлена двусторонняя пневмония. На 6-й день болезни в связи с дальнейшим ухудшением общего самочувствия бригадой скорой медицинской помощи была доставлена и госпитализирована в провизорный инфекционный госпиталь. При РКТ верифицированы признаки двусторонних интерстициальных изменений лёгких с участками «матового стекла», соответствующие вирусной пневмонии с объёмом поражения КТ 2 (рис. 1).

В полимеразной цепной реакции в материале мазка из носоглотки выявлена рибонуклеиновая кислота вируса SARS-CoV-2. Согласно маршрутизации на 8-й день болезни была переведена во временный инфекционный госпиталь городского стационара с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован), тяжёлое течение. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония тяжёлой степени, осложнённая дыхательной недостаточностью (ДН) 2-й степени, объёмом поражения лёгких КТ 2» и коморбидной патологией в виде гипертонической болезни 1-й степени, сахарного диабета 2-го типа, ожирения 2-й степени. В связи с прогрессированием дыхательной недостаточности (сатурация крови кислородом 96% на инсуффляции O₂

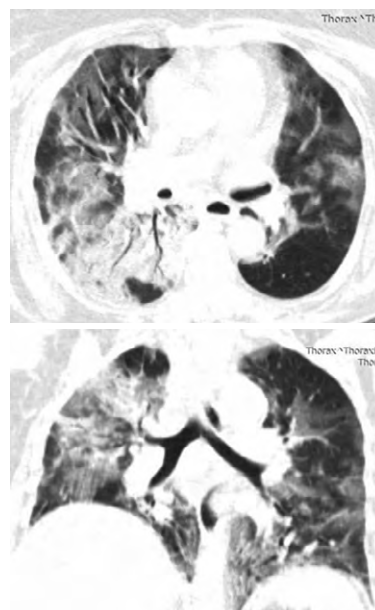


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томограмма на день телемедицинского консилиума (КТ 3)

6 л/мин) из приёмного отделения была сразу госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Начата пульс-терапия преднизолоном 240 мг 2 раза в сутки, антикоагулянтная терапия внутривенно гепарином через дозатор 1000 ЕД/ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, кислородотерапия через назальные канюли.

К 5-му дню госпитализации состояние не улучшалось. В связи с отягощением респираторного статуса пациентка была переведена на высокопоточную оксигенацию, прогрессировала лимфопения, нарастал уровень маркёров воспаления (С-реактивного белка до 171 мг/л, ферритина до 402 мкг/л), температура тела была нормальной. По данным контрольной РКТ зарегистрировано значимое нарастание объёмов поражения с расширением полей «матового стекла» и появлением участков консолидации лёгочной ткани (рис. 2).

Состояние было расценено как цитокиновый шторм с клиническими проявлениями в виде ОРДС. Решением телемедицинского консилиума была дополнительно назначена однократная инфузия антицитокинового препарата (ингибитора интерлейкина-6) олокизумаба. Был получен ответ в виде значимого снижения активности воспалительных маркёров. При этом, несмотря на усиление режимов антикоагулянтной терапии (гепарин 1800 ЕД/ч), сохранялись явления тяжёлой дыхательной недостаточности.

Перенесённый ОРДС, десатурация, нарастание объёмов поражения лёгких по динамике

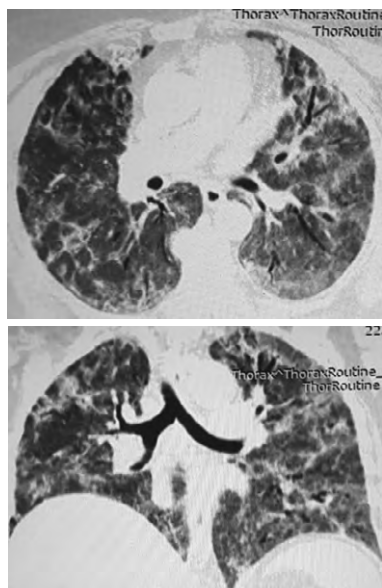


Рис. 3. Рентгеновская компьютерная томограмма к моменту завершения стационарного этапа лечения

РКТ, высокая активность маркёров вирусного воспаления, отягощающий коморбидный фон были расценены как факторы риска неблагоприятного исхода. В связи с этим была продолжена терапия глюкокортикоидами и антикоагулянтами, и на 3-й день после введения олокизумаба в лечебный комплекс были подключены внутримышечные инъекции бовгиалуронидазы азоксимера (лонгидазы) 1 раз в 5 дней по 3 млн ЕД.

Состояние пациентки стало понемногу стабилизироваться, появилась возможность «смягчения» режимов высокопоточной оксигенации, и через 2 нед она была переведена на кислородную поддержку через носовые канюли (на потоке кислорода 7 л/мин сохраняла сатурацию 95%). Были чёткие тенденции к снижению уровня воспалительных маркёров, регрессу лимфопении.

В течение следующей недели пациентка смогла полностью отказаться от дополнительной кислородной поддержки, свободно передвигалась в пределах палаты. Данные РКТ демонстрировали хорошую динамику в виде повышения прозрачности лёгочной ткани (рис. 3).

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. Рекомендации на амбулаторный этап включали продолжение антикоагулянтной терапии ривароксабаном 10 мг 1 раз/сут, приём таблеток преднизолона по снижающей схеме до полной отмены, внутримышечные инъекции бовгиалуронидазы азоксимера по 3 млн ЕД 1 раз в 5 дней (общей продолжительностью до 15 инъекций). Назначена контрольная РКТ грудной клетки через 3 мес после выписки.

Данный клинический пример демонстрирует возможности достижения благоприятного исхода стационарного лечения тяжёлой формы COVID-19, осложнённой ОРДС, на фоне отягощающей коморбидной патологии при дополнительном подключении бовгиалуронидазы азоксимера в лечебный комплекс антикоагулянтной, глюкокортикоидной и антицитокиновой терапии.

К сожалению, несмотря на прошедшие с момента начала пандемии COVID-19 полтора года, вопросы лечения острой фазы заболевания и постковидных осложнений нельзя считать полностью решёнными. Значимость остаточных фиброзных изменений в лёгких после тяжёлых респираторных вирусных инфекций приобретает большое значение, так как может в долгосрочной перспективе серьёзно ухудшать качество жизни пациентов, сдерживая полноценное восстановление респираторного статуса реконвалесцентов.

Существующие данные о негативной роли гиалуроновой кислоты в альвеолах лёгких пациентов с COVID-19 с угрозой развития ОРДС, а также необходимость снижения вероятности развития остаточных фиброзных изменений в лёгких у пациентов, перенёсших ОРДС, имеющих большие объёмы вирусного поражения лёгких, и неблагоприятный соматический фон, в первую очередь в виде ожирения, сахарного диабета и кардиоваскулярной патологии, предполагают необходимость дальнейших исследований свойств отечественной бовгиалуронидазы азоксимера в лечебном комплексе тяжёлых форм новой коронавирусной инфекции.

Участие авторов. А.Р.Х. и Г.Ф.М. — участие в курации пациентки; Е.Н.А. — сбор и анализ результатов; Р.Ф.Х. — руководитель работы, анализ данных литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коронавирус в России. Заболевание по городам и субъектам РФ. Статистика. <https://infotables.ru/meditsina/1198-koronavirus-v-rossii> (дата обращения: 29.07.2021). [Coronavirus in Russia. The number of cases in cities and regions of the Russian Federation. Statistics. <https://infotables.ru/meditsina/1198-koronavirus-v-rossii> (access date: 29.07.2021). (In Russ.)]
2. Hellman U., Karlsson M.G., Engström-Laurent A., Cajander S., Dorofte L., Ahlm C., Laurent C., Blomberg A.

Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe COVID-19: An opening for new treatment options? *J. Biol. Chem.* 2020; 295 (45): 15 418–15 422. DOI: 10.1074/jbc.AC120.015967.

3. Ontong P., Prachayasittikul V. Unraveled roles of hyaluronan in severe COVID-19. *EXCLI J.* 2021; 20: 117–125. DOI: 10.17179/excli2020-3215.

4. Shi Y., Wang Y., Shao C., Huang J., Gan J., Huang X., Bucci E., Piacentini M., Ippolito G., Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020; 27 (5): 1451–1454. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3.

5. Li Y., Wu J., Wang S., Li X., Zhou J., Huang B., Luo D., Cao Q., Chen Y., Chen S., Ma L., Peng L., Pan H., Travis W.D., Nie X. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Histopathology.* 2021; 78: 542–555. DOI: 10.1111/his.14249.

6. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M., Reid T.R. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2021. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3.

7. Zhang P., Li J., Liu H., Han N., Ju J., Kou Y., Chen L., Jiang M., Pan F., Zheng Y., Gao Z., Jiang B. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020; 8: 34. DOI: 10.1038/s41413-020-00113-1.

8. John A.E., Joseph C., Jenkins G., Tatler A.L. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for

lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol. Rev.* 2021; 302: 228–240. DOI: 10.1111/imr.12977.

9. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Tan K., Yang W., Zhao H., Wang G.Q. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (3): 1378–1386. DOI: 10.1002/jmv.26634.

10. Jie Z., He H., Xi H., Zhi Z. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease caused by novel coronavirus pneumonia. *Chinese Research Hospital Association; Respiratory Council.* 2020; 43 (10): 827–833. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200326-00419.

11. Видаль. Справочник лекарственных средств. Лонгидаз, инструкция по применению. https://www.vidal.ru/drugs/longidaze__31621 (дата обращения: 29.07.2021). [Vidal. Directory of medicines. *Longidaze, instructions for use.* https://www.vidal.ru/drugs/longidaze__31621 (access date: 29.07.2021). (In Russ.)]

12. Котова Н.В., Полянский А.В. Что делать с пациентом, перенёвшим COVID-пневмонию? Опыт клинического использования бовгиалуронидазы азоксимера (лонгидазы) для профилактики и лечения постковидного пневмофиброза лёгких. *Глав. врач Юга России.* 2021; (4): 11–12. [Kotova N.V., Polyanskiy A.V. What should I do with a patient who has suffered from COVID-pneumonia? Experience of clinical use of bovialuronidase azoximer (longidase) for the prevention and treatment of post-covid pneumofibrosis of the lungs. *Glavnyy vrach Yuga Rossii.* 2021; (4): 11–12. (In Russ.)]

Превентивная эзофагомиобронхопластика как способ предупреждения несостоятельности культи bronха при пульмонэктомии по поводу рака лёгкого

Рушан Абдулхакович Сулиманов*, Рамиль Рушанович Сулиманов,
Евгений Сергеевич Спасский, Татьяна Владимировна Фёдорова,
Маргарита Александровна Холодова

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого,
г. Великий Новгород, Россия

Реферат

Цель. Провести сравнительный анализ частоты несостоятельности швов культи бронха при пульмонэктомии по поводу рака лёгкого в зависимости от способа его зашивания.

Методы. В практику клиники ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница» на базе отделения торакальной хирургии с 2015 г. при пульмонэктомии по поводу рака лёгкого внедрён запатентованный способ зашивания культи бронха. До внедрения разработанного способа использовали различные общепринятые методы формирования культи бронха (механический шов, ручной шов, их сочетание, укрытие культи медиастинальной плеврой, лоскутом перикарда). Проведён ретроспективный анализ 173 историй болезни и протоколов операций пациентов с раком лёгкого, перенёсших пульмонэктомию, на предмет несостоятельности швов культи бронха при использовании общепринятых способов его зашивания за 2010–2014 гг. (первая группа пациентов). Также выполнен ретроспективный и проспективный анализ 204 историй болезни и протоколов операций пациентов в аналогичной клинической группе при использовании запатентованного способа зашивания за 2015–2020 гг. (вторая группа пациентов). Статистический анализ данных осуществлён при помощи программы Statistica 10.0. При работе с качественно-количественными показателями использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Результаты. Ретроспективный анализ демонстрирует, что при использовании общепринятых методик зашивания культи бронха показатель несостоятельности за период 2010–2014 гг. составлял 10,4%. После начала использования способа превентивной эзофагобронхомиопластики развитие осложнений в виде несостоятельности швов культи бронха не выявлено ни в одном наблюдении в 2015–2020 гг.

Вывод. Проведённое исследование показывает высокую эффективность, снижение частоты развития осложнений в виде несостоятельности швов культи бронха при использовании разработанного способа превентивной эзофагомиобронхопластики при пульмонэктомии по поводу рака лёгкого.

Ключевые слова: пульмонэктомия, рак лёгкого, несостоятельность швов культи бронха, превентивная эзофагомиобронхопластика.

Для цитирования: Сулиманов Р.А., Сулиманов Р.Р., Спасский Е.С., Фёдорова Т.В., Холодова М.А. Превентивная эзофагомиобронхопластика как способ предупреждения несостоятельности культи бронха при пульмонэктомии по поводу рака лёгкого. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 940–945. DOI: 10.17816/KMJ2021-940.

Preventive esophagomyobronchoplasty as a method to prevent the failure of the bronchial stump in pneumonectomy for lung cancer

R.A. Sulimanov, R.R. Sulimanov, E.S. Spassky, T.V. Fedorova, M.A. Kholodova
Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Abstract

Aim. Comparative analysis of insufficiency rate of bronchial stump sutures in pneumonectomy for lung cancer, depending on suturing techniques.

Methods. A patented technique for bronchial stump suturing has been introduced into the practice of the GOBUZ

clinic “Novgorod Regional Clinical Hospital” based on the Department of thoracic surgery since 2015 for pneumonectomy for lung cancer. Before the introduction of the developed technique, various generally accepted methods of bronchial stump forming were used (mechanical suture, manual suture, their combination, bronchial stump coverage with mediastinal pleura, pericardial flap). A retrospective analysis of 173 case histories and operational protocols of patients with lung cancer who underwent pneumonectomy was carried out for the failure of bronchial stump sutures when using conventional suturing techniques between 2010 and 2014 (the first group of patients). We also performed a retrospective and prospective analysis of 204 case histories and operational protocols of patients in a similar clinical group when using a patented suturing technique between 2015 and 2020 (the second group of patients). Statistical analysis was carried out by using Statistica 10.0 software (StatSoft, Inc. 2011). The qualitative and quantitative indicators were analyzed by using the Pearson’s χ^2 -test with Yates’s correction.

Results. A retrospective analysis shows that the failure rate in the use of generally accepted bronchial stump suturing techniques for 2010–2014 was 10.4%. After the implementation of the method of preventive esophagobronchomyoplasty, complications as bronchial stump suture failure were not detected in any case between 2015 and 2020.

Conclusion. The study shows high efficiency, a decrease in the incidence of complications as the failure of bronchial stump sutures in the use of the developed method of preventive esophagomyobronchoplasty in pneumonectomy for lung cancer.

Keywords: pneumonectomy, lung cancer, failure of bronchial stump sutures, preventive esophagomyobronchoplasty.

For citation: Sulimanov R.A., Sulimanov R.R., Spassky E.S., Fedorova T.V., Kholodova M.A. Preventive esophagomyobronchoplasty as a method to prevent the failure of the bronchial stump in pneumonectomy for lung cancer. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 940–945. DOI: 10.17816/KMJ2021-940.

Актуальность. Рак лёгкого в структуре злокачественных новообразований как по заболеваемости, так и по причинам смертности занимает ведущее место и в России, и в мире, устойчиво лидирует в структуре онкологической патологии [1].

Своевременная ранняя диагностика рака лёгкого представляет определённые трудности в связи со скудностью клинических проявлений и объективных данных на ранних стадиях заболевания. В связи с этим пациенты часто обращаются за помощью с распространёнными формами рака лёгкого, соответственно произвести органосохраняющую операцию в виде сегмент- или лобэктомии не представляется возможным.

По Новгородской области в динамике за 10 лет (период 2010–2019 гг.) отмечен рост доли выявленных на I–II стадии случаев с 22,8% за 2010 г. до 26,0% в 2019 г., а также рост случаев, выявленных на III–IV стадии, с 68,4% в 2010 г. до 72,9% в 2019 г. В связи с этим растёт количество выполняемых радикальных операций, в том числе, пульмонэктомий [2].

Одним из самых грозных хирургических осложнений с высокой летальностью бывает несостоятельность швов культи бронха. На сегодняшний день, несмотря на существующее многообразие методик зашивания культи бронха, несостоятельность швов культи бронха колеблется от 1 до 20%, а летальность — от 20 до 75%. Развитие несостоятельности швов культи бронха после пульмонэктомии всегда связано

с несовершенством бронхиального шва и неблагоприятными условиями его заживления [3].

Патогенез несостоятельности швов культи бронха нельзя считать окончательно изученным, а вопросы её профилактики — до конца решёнными [4]. Во главу изучения проблемы следует ставить факторы, оказывающие неблагоприятное воздействие на заживление культи бронха, такие как нарушение кровоснабжения, травматизация тканей, сообщение культи бронха с плевральной полостью [5].

Первичная несостоятельность швов культи бронха возникает вследствие нарушений условий, необходимых для заживления ран первичным натяжением [6]:

- раздавливание бронха браншами аппарата;
- некачественное прошивание культи танталовыми скобками;
- дополнительное наложение частых швов, приводящее к нарушению кровоснабжения;
- выделение бронха из клетчатки корня, в которой проходят бронхиальные сосуды;
- проведение швов через просвет бронха, что способствует инфицированию раны;
- пересечение вблизи бифуркации, где выражена ригидность хрящевого каркаса, что вызывает прорезывание краёв раны швами.

Способ обработки культи бронха имеет очень большое значение как для пациента, так и для оперирующего хирурга, и является одной из актуальных проблем современной торакальной хирургии. Не существует общепринятой техники обработки культи бронха, а способы «укрытия»

культи остаются дискуссионными. К сожалению, ни один из существующих способов формирования культи бронха с высокой степенью надёжности не может гарантировать предупреждения несостоятельности его швов [7].

В среднем при использовании ручных швов для зашивания культи бронха частота несостоятельности составляет 5–7%, при использовании механического шва — 9–13% [8–10]. При наличии несостоятельности, эффективными методами лечения служат оменто- и миопластика. В качестве пластического материала для «укрытия» культи бронха исследователи пользуются порцией зубчатой мышцы, диафрагмы, перикарда и сальника [11, 12].

Таким образом, если использовать способ превентивной миопластики и действовать на опережение, то можно избежать такого грозного осложнения, как несостоятельности швов культи бронха. В настоящей работе представлен анализ частоты несостоятельности швов культи бронха при пульмонэктомии по поводу рака лёгкого с применением общепринятых способов обработки культи и запатентованного способа зашивания культи бронха с использованием мышечной стенки пищевода.

Цель. Провести сравнительный анализ частоты несостоятельности швов культи бронха при пульмонэктомии по поводу рака лёгкого в зависимости от способа его зашивания.

Задачи.

1. Ретроспективный анализ историй болезни и протоколов операций пациентов с раком лёгкого, перенёсших пульмонэктомию, на предмет несостоятельности швов культи бронха при использовании общепринятых способов его зашивания.

2. Ретроспективный и проспективный анализ историй болезни и протоколов операций пациентов с раком лёгкого, перенёсших пульмонэктомию, на предмет несостоятельности швов культи бронха при использовании запатентованного способа его зашивания.

Материал и методы исследования. Нами был разработан и запатентован способ зашивания культи бронха при пульмонэктомии по поводу рака лёгкого с подхватыванием мышечной стенки пищевода [13].

Описание предложенного нами способа предупреждения несостоятельности швов культи бронха [14]. Используем шовный материал викрил 2/0, атравматичную иглу. Соответственно уровню культи бронха выбираем уровень пищевода для последующей пластики (рис. 1, а). Накладываем отдельные узловые швы (рис. 1, б): на мышечной стенке пищевода,

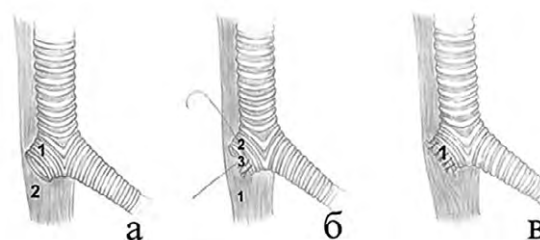


Рис. 1. Способ предупреждения несостоятельности швов культи бронха: а — культя бронха (1), уровень пищевода для пластики (2); б — мышечная стенка пищевода (1), хрящевая часть бронха (2), мембранозная часть бронха (3); в — наложенные узловые швы с «подхватыванием» стенки пищевода и закрытием культи главного бронха в виде «капюшона» (1)

расстояние между вколом и выколом иглы — от 7 до 10 мм (в эксперименте на 14 человеческих трупах доказана необходимость данного расстояния для создания «капюшона»). В последующем делаем вкол в мембранозной части бронха и выкол в его хрящевой части, отступя 0,3 см от места их соединения. Лигатуру оставляем как держалку, не завязываем. Последующие швы накладываем аналогично. Расстояние между соседними лигатурами составляет приблизительно 0,3 см. В последующем узлы затягиваем (рис. 1, в). Завязывание узлов начинаем со шва, расположенного посередине культи бронха. При соблюдении вышеуказанных параметров захвата стенки пищевода и ткани культи бронха создаётся принцип миопластики в виде «капюшона». После наложения швов нужно подать воздушное давление в культю, погружённую в жидкость, для проверки герметичности.

В практику клиники ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница» на базе отделения торакальной хирургии с 2015 г. при пульмонэктомии по поводу рака лёгкого внедрён запатентованный способ зашивания культи бронха. До внедрения разработанного способа использовали различные общепринятые приёмы формирования культи бронха (механический шов, ручной шов, их сочетание, укрытие культи медиастинальной плеврой, лоскутом перикарда; табл. 1).

Проведён ретроспективный анализ 173 историй болезни и протоколов операций пациентов с раком лёгкого, перенёсших пульмонэктомию, на предмет несостоятельности швов культи бронха при использовании общепринятых способов его зашивания за 2010–2014 гг. (первая группа пациентов). Также выполнен ретроспективный и проспективный анализ 204 историй болезни и протоколов операций пациентов в аналогичной клинической группе при использовании запатентованного способа зашивания

Таблица 1. Показатель частоты несостоятельности швов культи бронха при пульмонэктомии в зависимости от способа его обработки (первая группа)

Способ обработки культи бронха	Всего		Частота несостоятельности швов культи бронха	
	Абс.	%	Абс.	%
Механический шов (УО-40, УО-60)	62	36	11	17,7
Механический шов с дополнительным обвивным ручным швом (викрил 2/0)	43	25	5	11,6
Ручной шов (викрил 2/0, одиночные узловые швы)	36	21	1	2,8
Ручной шов с подвязыванием перикардиального жира (викрил 2/0, одиночные узловые швы)	23	13	1	4,3
Ручной шов с подвязыванием париетальной плевры (викрил 2/0, одиночные узловые швы)	9	5	0	0
Итого	173	100	18	10,4

Таблица 2. Распределение прооперированных больных в зависимости от пола, возраста и стороны проведения оперативного вмешательства

Год	Пол прооперированных		Возраст прооперированных, годы				Сторона проведения оперативного вмешательства	
	мужчины	женщины	20–35	35–50	50–65	65–80	справа	слева
2010	39 (91,8%)	2 (8,2%)	1 (4,1%)	2 (8,2%)	36 (79,5%)	2 (8,2%)	25 (61%)	16 (39%)
2011	31 (96,8%)	1 (3,2%)	0	3 (9,6%)	19 (59,15%)	10 (31,25%)	13 (41,6%)	19 (58,4%)
2012	32 (96,7%)	1 (3,3%)	0	0	28 (84,8%)	5 (15,2%)	18 (54,5%)	15 (45,5%)
2013	26 (89,7%)	3 (10,3%)	0	0	21 (72,4%)	8 (27,6%)	20 (69%)	9 (31%)
2014	33 (86,8%)	5 (13,2%)	0	2 (5,2%)	29 (76,3%)	7 (18,5%)	19 (50%)	19 (50%)
2015	53 (94,6%)	1 (5,4%)	0	2 (3,7%)	33 (61,1%)	19 (35,2%)	22 (40,7%)	32 (59,3%)
2016	23 (62,9%)	14 (37,1%)	0	14 (40%)	21 (69%)	0	21 (60%)	14 (40%)
2017	20 (69%)	9 (31%)	0	9 (31%)	14 (48,3%)	6 (20,7%)	17 (58,6%)	12 (41,4%)
2018	30 (88,2%)	4 (11,8%)	0	4 (11,8%)	23 (67,6%)	7 (20,6%)	20 (58,8%)	14 (41,2%)
2019	20 (59,4%)	14 (40,6%)	0	10 (31,25%)	17 (53,1%)	5 (15,65%)	23 (71,9%)	9 (28,1%)
2020	15 (93,75%)	1 (6,25%)	0	4 (25%)	7 (43,75%)	5 (31,25%)	9 (56,25%)	7 (43,75%)

за 2015–2020 гг. (вторая группа пациентов). Статистический анализ данных осуществлён при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc. 2011). При работе с качественно-количественными показателями использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Абсолютно во всех клинических наблюдениях пульмонэктомии были проведены по показаниям по поводу рака лёгкого различной локализации и степени распространения.

За все годы наблюдений отмечено в силу различных факторов преобладание числа мужчин при проведении пульмонэктомии, что соответствует общероссийским и мировым показателям заболеваемости раком лёгкого. Возрастная категория в интервале 50–65 лет преобладала среди прооперированных в выбранный нами промежуток времени. Оперативное вмеша-

тельство проводили в 60% случаев на правом лёгком (табл. 2).

Результаты и обсуждение. Показатель несостоятельности швов культи бронха с развитием осложнений в первой группе пациентов находился на уровне 10,4% (табл. 3). В 90% случаев оба осложнения — несостоятельность швов культи бронха и эмпиема плевры — развивались одновременно у одного больного. Несостоятельность швов культи бронха чаще возникала при проведении пульмонэктомии справа (см. табл. 3).

В зависимости от способа обработки культи бронха до внедрения запатентованного способа мы разделили использованные нами методики на три группы: механические швы сшивающими аппаратами (УО-40, УО-60), механические швы с дополнительным обвивным ручным

Таблица 3. Частота развития несостоятельности швов культи бронха и эмпиемы остаточной плевральной полости после пульмонэктомии в зависимости от стороны поражения

Год	Осложнения после пульмонэктомии		Сторона развития осложнений	
	несостоятельность швов культи бронха	эмпиема плевры (в том числе в результате развития бронхоплеврального свища)	справа	слева
2010	5 (12,2%)	6 (14,6%)	6 (100%)	0
2011	3 (9,3%)	3 (9,3%)	0	3 (100%)
2012	3 (9,1%)	4 (12,1%)	3 (75%)	1 (25%)
2013	4 (13,8%)	5 (17,2%)	3 (60%)	2 (40%)
2014	3 (7,9%)	6 (15,8%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)
2015	0	1 (1,8%)	1 (100%)	0
2016	0	0	0	0
2017	0	0	0	0
2018	0	1 (2,9%)	1 (100%)	0
2019	0	1 (3,1%)	1 (100%)	0
2020	0	0	0	0

швом и ручные швы с отдельными узловыми швами и использованием пластического материала (перикардиального жира, париетальной плевры; см. табл. 1).

При использовании ручных швов несостоятельность швов культи бронха возникла в 2 (2,9%) наблюдениях. Использование аппаратов УО у 105 пациентов как с дополнительными швами, так и без них сопровождалось наибольшим количеством осложнений — в 16 (15,2%) наблюдениях. При возникновении вышеуказанных осложнений возникала необходимость в повторном оперативном лечении, которое проводили в виде реторакотомий с пластикой (зашиванием) бронхоплеврального свища или реампутацией культи бронха. Консервативное лечение осложнений обеспечивали дренированием плевральной полости с последующей санацией антисептическими растворами, антибактериальной и дезинтоксикационной инфузионной терапией.

Во второй группе пациентов (204 человека) эмпиема остаточной плевральной полости после пульмонэктомии выявлена в 3 (1,5%) наблюдениях, что в 9,3 раза меньше, чем у пациентов первой группы (173 человека) — 24 (13,9%) подобных наблюдения ($\chi^2=19,35$, $p<0,0001$).

После введения нового способа зашивания культи бронха (вторая группа) осложнений в виде несостоятельности швов культи бронха не было (см. табл. 3). Летальность на фоне вышеуказанных осложнений также достоверно уменьшилась. Если среди пациентов первой группы летальность составила 3,5% (6 человек),

то во второй группе пациентов летальных случаев не было ($\chi^2=5,03$, $p=0,0249$).

ВЫВОДЫ

1. Несостоятельность швов культи бронха — осложнение при пульмонэктомии, которое вне зависимости от прямой причины его возникновения может быть фактором неблагоприятного прогноза и предиктором тяжёлого течения заболевания у пациента.

2. Проведённое исследование показывает высокую эффективность, снижение частоты развития осложнений в виде несостоятельности швов культи бронха при использовании разработанного способа превентивной эзофагомиобронхопластики при пульмонэктомии по поводу рака лёгкого.

3. Наиболее безопасным способом зашивания культи бронха служит наложение ручного шва с использованием в качестве пластического материала мышечной стенки пищевода.

Участие авторов. Р.А.С. — руководитель работы; Р.Р.С. и Е.С.С. — сбор и анализ результатов; М.А.Х. и Т.В. Ф. — проведение исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохи-*

на ПАМН. 2009; 20 (3 S1): 52–90. [Davydov M.I., Aksel E.M. The incidence of malignant neoplasms in the population of Russia and the CIS countries in 2007. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2009; 20 (3 S1): 52–90. (In Russ.)]

2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. *Рак лёгкого. Атлас*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 656 с. [Trahtenberg A.H., Chissov V.I. *Rak legkogo. Atlas*. (Lung cancer. Atlas.) M.: GEOTAR-Media. 2009; 656 p. (In Russ.)]

3. Бисенков Л.Н., Биходжин Р.Ш. Профилактика и лечение первичной несостоятельности культи бронха после пневмонэктомии. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова*. 2007; (1): 59–62. [Bisenkov L.N., Bikhodzhin R.Sh. Prophylaxis and treatment of primary insufficiency of bronchial stump after pneumonectomy. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2007; (1): 59–62. (In Russ.)]

4. Deslauriers J., Ferraro P. *Late complications*. Eds F.G. Pearson, G.A. Patterson, J.D. Cooper, A.E.M.R. Lerut, J.D. Luketich, T. W. Rice. New York. 2006; 189–205.

5. Cerfolio R.J. The incidence, etiology and prevention of postresectional bronchopleural fistula. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 13 (1): 3–7. DOI: 10.1053/stcs.2001.22493.

6. Darling G.E., Abdurahman A., Yi Q.L. Risk of right pneumonectomy: role of bronchopleural fistula. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79 (2): 433–437. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.07.009.

7. Рудин Э.П., Биргин С.Х. *Способы закрытия культи бронха при резекции лёгких*. М.: Минздрав СССР. 1990; 35 с. [Rudin Ye.P., Birgin S.H. *Sposoby zakrytiya kul'ti bronha pri rezekcii legkih*. (Closure Methods for the bronchus stump in lung resection.) M.: Minzdrav SSSR. 1990; 35 p. (In Russ.)]

8. Amasura H., Kondo H., Thuchia R. Management of bronchial stump in pulmonary resection: a review of 533 consecutive recent bronchial closures. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2000; 17 (2): 106–110. DOI: 10.1016/S1010-7940(00)00318-3.

9. Cardillo G., Galetta D., Schil P., Zuin A., Filosso P., Cerfolio R., Forcione A.R., Carleo F. Completion pneumonectomy: a multicenter international study on 165 patients. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2012; 42 (3): 405–409. DOI: 10.1093/ejcts/ezs063.

10. Sonobe M., Nakagawa M., Ichinose M., Ikegami N., Nagasawa M., Shindo T. Analysis of risk factors in bronchopleural fistula after pulmonary resection for primary lung cancer. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2000; 18 (3): 519–523. DOI: 10.1016/S1010-7940(00)00541-8.

11. Чичеватов Д.А. *Диафрагмальный и салниковый лоскуты в грудной хирургии*. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2013; 144 с. [Chichevatov D.A. *Diafragmal'nyj i sal'nikovyj loskuty v grudnoj hirurgii*. (Diaphragmatic and omental flaps in thoracic surgery.) SPb.: ELBI-SPb. 2013; 144 p. (In Russ.)]

12. Синев Е.Н., Чичеватов Д.А. Бронхопластические лобэктомии с максимальной резекцией бронхиального ствола. *Поволжский онкол. вестн.* 2015; (1): 31–36. [Sinev E.N., Chichevatov D.A. Sleeve lobectomy with utmost resection of the bronchial trunk. *Povolzhskiy onkologicheskij vestnik*. 2015; (1): 31–36. (In Russ.)]

13. Зюрина Ю.В., Сулиманов Р.А. Поиск путей предупреждения несостоятельности швов культи бронха. *Ж. научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017; 19 (3): 51–54. [Zjurina Yu.V., Sulimanov R.A. Seeking opportunities for prevention of bronchial stump sutures failure. *The Journal of scientific articles "Health & education millennium"*. 2017; 19 (3): 51–54. (In Russ.)]

14. Сулиманов Р.А., Зюрина Ю.В., Сулиманов Р.Р., Бондаренко С.В., Спасский Е.С. *Способ предупреждения несостоятельности культи бронха после пульмонэктомии*. Патент на изобретение РФ №2617882. Бюлл. от 28.04.2017. [Sulimanov R.A., Zjurina Yu.V., Sulimanov R.R., Bondarenko S.V., Spasskij E.S. *Method of preventing bronchial stump failure after pneumonectomy*. Patent for invention RF No. 2617882. Bulletin issued at 28.04.2017. (In Russ.)]

Применение цифровых технологий в диагностике опухолевых заболеваний на доврачебном этапе

Вячеслав Григорьевич Черенков^{1*}, Виктор Робертович Вебер¹,
Константин Григорьевич Пасевич², Игорь Гурьевич Арендателев¹

¹Новгородский государственный университет
им. Ярослава Мудрого, г. Великий Новгород, Россия;
²Областной клинический онкологический диспансер,
г. Великий Новгород, Россия

Реферат

Цель. Повышение эффективности выявления опухолевых заболеваний и факторов риска при снижении временных затрат на доврачебном этапе с помощью роботизированного комплекса.

Методы. Для достижения поставленной цели усовершенствован созданный ранее роботизированный комплекс с программой для самоопроса с учётом пола. В корпус комплекса встроены портативный USB-микроскоп для передачи изображений патологических изменений видимых локализаций на сенсорный экран. Опрос и обследования проводили клинические ординаторы и студенты по типу «случай-контроль» у 1638 пациентов в Новгородском областном клиническом онкологическом диспансере (в 2019–2021 гг.) в рамках «Дней открытых дверей». Средний возраст пациентов составил 54,6±8,9 года, в их числе были 703 мужчины и 935 женщин. Использовали методы описательной статистики программы Statistica 6.0. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах (%). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Использование комплекса позволило заподозрить факторы онкологического риска у 9,03±1,3% пациентов, из которых у 31,08±1,8%, а к общему опрошенным у 2,8±2,1% ($p=0,017$) при дальнейшем обследовании удалось подтвердить онкологическую патологию. Пациентам с жалобами на дискомфорт в области желудка (59 человек) выполнен дыхательный тест, встроенный в программу комплекса, по результатам которого у 29 пациентов обнаружен хеликобактериоз. У 17 пациентов при фиброгастроскопии в дальнейшем установлена метаплазия по кишечному типу, у 4 — язва желудка, 3 из которых имели малигнизацию.

Вывод. Использование роботизированного комплекса-2 позволяет экономить время врача «бережливой» поликлиники и способствует повышению эффективности выявления факторов риска и ранних форм рака.

Ключевые слова: роботизированный комплекс, опрос с иллюстрациями, USB-микроскоп, «дыхательный тест», рекомендации.

Для цитирования: Черенков В.Г., Вебер В.Р., Пасевич К.Г., Арендателев И.Г. Применение цифровых технологий в диагностике опухолевых заболеваний на доврачебном этапе. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 946–950. DOI: 10.17816/KMJ2021-946.

The use of digital technologies in the diagnosis of tumor diseases at the pre-medical stage

V.G. Cherenkov¹, V.R. Weber¹, K.G. Pasevich², I.G. Arendatelev¹

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia;

²Regional Clinical Oncological Dispensary, Veliky Novgorod, Russia

Abstract

Aim. To improve the effectiveness of tumors and risk factors detection in reducing time costs at the pre-medical stage using a robotic complex.

Methods. To achieve this goal, the previously created robotic complex with a program for self-questioning, taking into account gender, has been improved. A portable USB microscope was built into the complex's housing to

transmit images of pathological changes of visible localizations to the touch screen. The survey and examinations were conducted by clinical residents and students of the “case-control” type in 1638 patients at the Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary (in 2019–2021) as part of the Doors Open Days. The average age of patients was 54.6 ± 8.9 years, including 703 men and 935 women. Descriptive statistics methods of Statistica 6.0 software were used. Qualitative characteristics showed as absolute number and the relative value in percentage (%). The differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results. The use of the complex allowed us to suspect cancer risk factors in $9.03 \pm 1.3\%$ patients, of which $31.08 \pm 1.8\%$, or $2.8 \pm 2.1\%$ ($p=0.017$) of the total patients with the further examination was able to confirm oncology-related findings. Patients complained of discomfort in the stomach (59 people) underwent a breath test built into the program of the complex, according to the results of which helicobacteriosis was detected in 29 patients. In 17 patients with fibrogastroscopy, intestinal metaplasia was subsequently established, in 4 — gastric ulcers, 3 of which had malignancy.

Conclusion. The use of a robotic complex-2 saves the time of a doctor of a “lean” polyclinic and improves the effectiveness of identifying cancer risk factors and early-stage cancer.

Keywords: robotic complex, survey with illustrations, physiological parameters, USB microscope, breath test, recommendations.

For citation: Cherenkov V.G., Weber V.R., Pasevich K.G., Arendatelev I.G. The use of digital technologies in the diagnosis of tumor diseases at the pre-medical stage. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 946–950. DOI: 10.17816/KMJ2021-946.

Актуальность. При большом приёме больных и массовом скрининге, лимите времени врач не в состоянии выполнять полный опрос по системам. В результате малосимптомные опухоли остаются незамеченными, и это приводит к высокой частоте запущенных случаев и смертности от злокачественных опухолей [1]. Необходимы создание и внедрение цифровых технологий, расширяющих возможности опроса и повышающих «онкологическую настороженность» и эффективность работы на этапе первичного звена. Диалоговая система сбора данных от населения в формате массового социологического опроса известна [2], однако она не касается медицинских целей [3].

Цель работы — повышение эффективности выявления опухолевых заболеваний и факторов риска при снижении затрат и очередей в поликлинике на доврачебном этапе путём использования роботизированного комплекса (РК).

Материал и методы исследования. Исследование эффективности РК было проведено на основе созданной программы системного опроса с иллюстрациями сенсорного экрана, корпус которого и программа к настоящему времени претерпели изменения (РК-2). В РК-2 дополнительно встроены простые методы диагностики: пульсоксиметр-напалечник для определения пульса, содержания кислорода, гемоглобина, неинвазивный глюкометр с тонометром, позволяющие оценить физиологическое состояние пациента на данный момент и факторы онкологического риска [4, 5]. Важной комплектацией РК-2 является увеличительная цифровая диагностика (включающая портативный USB-микроскоп со светодиодами) очаговых изменений

визуальных локализаций (кожи, полости рта) с передачей на экран, Гелик-скан® для определения «дыхательного уреазного теста» на *Helicobacter pylori* (основная причина заболеваний желудка) [6, 7], компьютерная программа для оценки результатов обследования, формирования рекомендаций по дальнейшей тактике и их передачи врачу на приём.

Программа опроса РК проводилась на сенсорном экране с учётом пола и уточняющих факторов. Сначала заполняют паспортные данные (рис. 1, а). Затем следуют вопросы по основным локализациям с иллюстрациями (меланомных и немеланомных) опухолей (рис. 1, б), предраковых состояний кожи (рис. 2), а также по факторам риска развития онкологических заболеваний и других состояний органов и систем (состояние щитовидной и молочных желёз, наличие увеличенных лимфатических узлов, образ жизни и привычки).

Ниже приведены примеры вопросов.

1. Есть ли у вас на коже какие-либо (язвочка, трещина или другие) образования.

а) Да, есть, стало изменять форму, цвет или величину.

б) Да, появилась опухоль, распространяясь по коже, местами с приподнятыми краями, другие изменения, иногда зуд.

в) Да, имеется язва на коже, не заживающая более 3–4 нед.

г) Да, есть образование в виде бляшки цвета кожи с вдавлением в центре, приподнятыми блестящими краями.

д) Да, имеются, но не знаю, как оценить.

е) Да, имеется несколько признаков.

ж) Нет, ничего.

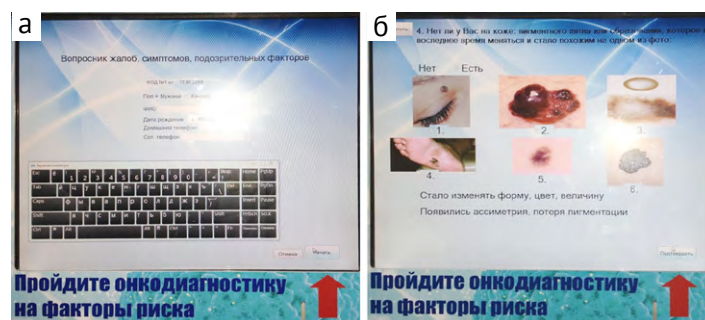


Рис. 1. Сенсорный экран: а — клавиатура для заполнения паспортных данных; б — вопросы с иллюстрациями пигментных опухолей

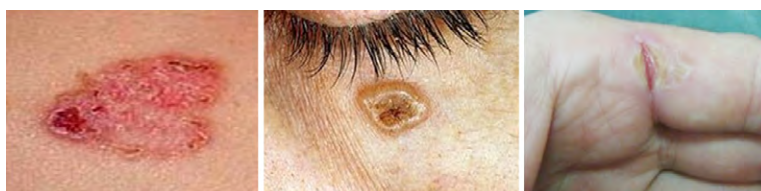


Рис. 2. Предраковые изменения и базально-клеточные формы рака

2. Имеется ли у вас пигментное(ые) пятно(а) в области лица, спины, шеи, в том числе ногтевого ложа (без ушиба) или других местах?

а) Да. б) Нет. в) Не знаю.

Учитывая крайне высокий уровень запущенных случаев рака полости рта, нами встроено портативный USB-микроскоп со светодиодом в гибкий шланг, входящий сбоку в корпус ПК, для передачи на сенсорный экран патологических изменений видимых локализаций (кожи, полости рта). Подозрительные участки можно на экране увеличивать и фотографировать (рис. 3) [8].

Для диагностики ранних форм меланом (в горизонтальной фазе) использован способ изучения структуры пигментного невуса после окрашивания его пикрофуксином под USB-микроскопом $\times 100$ с цифровой трансформацией изображения на телеэкране. Краситель через 8 мин проникает до сетчатого сосочкового слоя кожи (фуксин окрашивает коллагеновые волокна в ярко-красный цвет в виде ромбов, пикрин добавляет другим структурам ткани жёлтый цвет, которые при малигнизации становятся хаотично или ассиметрично расположенными). Для изучения образования по сегментам с углов экрана наносили две линии [9, 10].

Результаты и обсуждение. Опрос и экспертные обследования проведены клиническими ординаторами у 1638 пациентов, обратившихся в Новгородский областной клинический онкодиспансер (в 2019–2021 гг.) в «Дни открытых дверей» и областных выставок. Применение ПК позволило заподозрить опухоли кожи, полости рта, щитовидной и молочных желёз, уве-



Рис. 3. Пигментные опухоли (под увеличением экрана, без окраски)

личение лимфатических узлов у 148 ($9,03 \pm 1,3\%$) пациентов, из которых у 46 ($31,08 \pm 1,8\%$, а к общему числу опрошенных $2,8 \pm 2,1\%$; $p=0,017$) при дальнейшем обследовании онкологическую патологию удалось подтвердить, в том числе у 3 больных установлена меланома (рис. 4), у 5 — базалиома, у 2 — рак полости рта, у 1 — рак щитовидной железы, у 2 — рак молочной железы. Кроме того, у 8 пациентов выявлены меланоопасные невусы (табл. 1). Время на опрос и USB-микроскопию при наличии подозрительных пигментных образований составило от 13 до 20 мин (в среднем $18 \pm 4,5$ мин).

При наличии малейших жалоб со стороны желудка и других органов пищеварения 59 пациентам проводили чувствительный «дыхательный тест» на основе Гелик-Скана®, встроеного на панели ПК. Выполняли два «дыхательных теста» на голодный желудок по 6 мин: до приёма карбамида (базальный тест) и после (с нагрузкой карбамидом)

Таблица 1. Результаты опроса с иллюстрациями и хромомикроскопией

Локализация и группы риска	Число пациентов с подозрением на патологию	Предраковые изменения и меланоопасные невусы	Злокачественные опухоли
Кожа	16	8	8
Полость рта	11	9	2
Лимфатические узлы	19	19	—
Щитовидная железа	44	43	1
Молочная железа	58	56	2
Группы риска (СД, ГБ, Нб)*	64	—	—
Всего	212	135 (8,2%)	13 (0,79%)

Примечание: *СД (сахарный диабет), ГБ (гипертоническая болезнь), <Нб (низкое содержание гемоглобина) — группы онкологического риска в отношении рака молочной железы, толстой кишки и др.

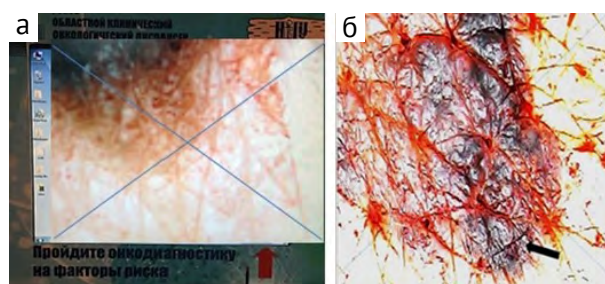


Рис. 4. Результаты обследования на онкологическую патологию: а — простой невус, волокна относительно равномерно образуют ромбовидную сеть; б — поверхностно распространяющаяся меланома: коллагеновые волокна хаотичные, ассиметрично расположенные глобулы, формируется ангиогенез (показан стрелкой)

на экране синяя полоска в сравнении с базальным тестом заметно увеличивалась пропорционально процентному содержанию аммиака в выдыхаемом воздухе (рис. 5). По результатам изменения цвета в «дыхательных трубках» у 29 (49,15±1,9%) пациентов обнаружен хеликобактериоз выше 10 ед. с нагрузкой и фиксацией на 1 сенсорном экране.

Программа в режиме online отражала изменение длины второй пробы на экране соответственно инфицированию желудка *Helicobacter pylori*. Изменение цвета в «дыхательных трубках» выше 10 ед. с нагрузкой констатировано у 29 (49,15±1,9%) пациентов. У 17 (28,8±1,7%; $p=0,017$) пациентов при фиброгастроскопии в дальнейшем установлена метаплазия по тонкокишечному (МП-1) и толстокишечному (МП-2) типам, у 4 — язва желудка, 3 из которых имели малигнизацию.

Таким образом, предварительные результаты применения РК и РК-2 на доврачебном этапе с учётом методов целенаправленного опроса с иллюстрациями в условиях скрининга пациентов, обратившихся за медицинской помощью, свидетельствуют о его эффективности и сокра-

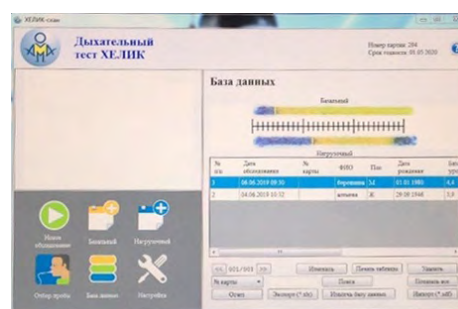


Рис. 5. Пациент П. 42 лет: верхняя полоска — базальный тест стал синим до 4,9 ед.; нижняя — после нагрузки, 10,8 ед.

щению времени на системный опрос и общий осмотр пациента в среднем на 18±4,5 мин.

Опрос-обследование в дальнейшем планируем проводить в поликлиниках общей лечебной сети специально подготовленной медсестрой-консультантом или акушеркой смотрового кабинета, которые будут помогать отвечать на вопросы, вызывающие затруднения у пациента, и проводить дополнительные обследования. Все результаты осмотра-обследования программы комплекса через локальную систему интернет и рекомендации для дальнейшей тактики должны направляться лечащему врачу «бережливой поликлиники».

ВЫВОДЫ

1. Роботизированное обследование с целью первичной диагностики факторов риска и ранних форм рака основных локализаций является относительно простым и доступным для каждого пациента с участием специально подготовленного среднего медицинского работника.

2. Внедрение роботизированного комплекса второй модели позволит экономить время каждого врача «бережливой» поликлиники и повышает эффективность выявления факторов онкологического риска и ранних форм злока-

чественных новообразований, профилактика и лечение которых являются более успешными и менее затратными.

Участие авторов. Ч.В.Г. — руководитель работы, техническое задание программы РК, сбор и формирование информации; В.В.Р. — руководитель, дизайн работы; П.К.Г. — организация «Дней открытых дверей», сбор информации и обработка результатов, написание работы; А.И. Г. — формирование программы и конструктивное обеспечение.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020; 252 с. [*Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost i smertnost)*]. (Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality).) Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadovoy. M.: *MNIOI im. P.A. Gercena — filial FGBU "NMIC radiologii" MinzdravaRossii*. 2020; 252 p. (In Russ.)]
2. Дартау Л.А., Мизерницкий Ю.Л., Стефанюк А.Р. *Здоровье человека и качество жизни: проблемы и особенности управления*. М.: СИНТЕГ. 2009; 400 с. [Dartau L.A., Mizernitsky Yu.L., Stefanyuk A.R. *Zdorov'e cheloveka i kachestvo zhizni: problemy i osobennosti upravleniya*. (Human health and quality of life: problems and features of management.) M.: SINTEG. 2009; 400 p. (In Russ.)]
3. Кушнир В.А., Катилов А.В., Магдебур С.А. *Методика обследования пациентов с невусами и меланомой кожи*. Военно-медицинский клинический центр Центрального региона (г. Винница). М.: Мед. ун-т им. Н.И. Пирогова. 2015; 52–54. [Kushnir V.A., Katilov A.V., Magdebur S.A. *Metodika obsledovaniya patients s nevusami i melanomoy kozhi*. *Voenno-meditsinskiy klinicheskiy tsentr Tsentral'nogo regiona (g. Vinnitsa)*. (Methods of examination of patients with nevi and melanoma of the skin. Military Medical Clinical Center of the Central region (Vinnitsia).) M.: N.I. Pirogov Medical University. 2015; 52–54. (In Russ.)]
4. Пачес А.И. *Опухоли головы и шеи*. М.: Практическая медицина. 2013; 416 с. [Paches A.I. *Opukholi golovy i shei*. (Tumors of the head and neck.) M.: Practical medicine. 2013; 416 p. (In Russ.)]
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. *Рак молочной железы*. М.: ООО МК. 2014; 264–266. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. *Rak molochnoj zhelezy*. (Breast cancer.) M.: MK LLC. 2014; 264–266. (In Russ.)]
6. Бесова Н.С., Бяхов М.Ю., Горбунова В.А., Давыдов М.И., Давыдов М.М., Карселадзе А.И., Колобаев И.В., Кувшинов Ю.П., Малихова О.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Туркин И.Н., Трякин А.А. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка*. М. 2018; 40 с. [Besova N.S., Byakhov M.Yu., Gorbunova V.A., Davydov M.I., Davydov M.M., Karseladze A.I., Kolobaev I.V., Kuvshinov Yu.P., Malikhovalva O.A., Nered S.N., Stilidi I.S., Turkin I.N., Tryakin A.A. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom zheludka*. (Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with stomach cancer.) M. 2018; 40 p. (In Russ.)]
7. Ганцев Ш.Х., Старинский В.В., Рахматуллин И.Р., Кудряшова Л.Н., Султанов Р.З., Сакаева Д.Д. *Амбулаторно-поликлиническая онкология*. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014; 448 с. [Gantsev Sh.H., Starinsky V.S., Rakhmatullina I.R., Kudryashova L.N., Sultanov R.C., Sakaeva D.D. *Ambulatorno-poliklinicheskaya onkologiya*. *Rukovodstvo dlya vrachev*. (Ambulance-polyclinic oncology. A guide for the doctors.) 2nd izd. M.: GEOTAR-Media. 2014; 448 p. (In Russ.)]
8. Черенков В.Г., Пасевич К.Г., Гулков И.В., Костылев А.В., Кабиров В.А., Аубакиров Р.А. Предварительные результаты создания роботизированного комплекса в организации первичной диагностики факторов риска и ранних форм рака. *Рос. онкол. ж.* 2018; 23 (3–6): 176–179. [Cherenkov V.G., Pasevich K.G., Gulkov I.V., Kostylev A.V., Kabirov V.A., Aubakirov R.A. Preliminary results of the creation of a robotic complex in the organization of primary diagnostics of risk factors and early forms of cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2018; 23 (3–6): 176–179. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1028-9984-2018-23-3-6-176-179.
9. Черенков В.Г., Пасевич К.Г., Гулков И.В., Присяжнюк С.Л. Нерандомизированное исследование нового способа USB хромомикроскопической диагностики поверхностно распространяющихся меланом. *Фарматека*. 2020; 27 (11): 42–45. [Cherenkov V.G., Pasevich K.G., Gulkov I.V., Prisyazhnyuk S.L. Non-randomized study of a new usb chromomicroscopic method for the diagnosis of superficial spreading melanomas. *Farmateka*. 2020; 27 (11): 42–45. (In Russ.)] DOI: 10.18565/pharmateca.2020.11.42-45.
10. Пасевич К.Г., Черенков В.Г., Гулков И.В., Рисс М.Е., Науменко Е.С. *Способ диагностики меланом поверхностного распространения*. Патент на изобретение РФ №2716811 Бюлл. от 16.03.2020. [Pasevich K.G., Cherenkov V.G., Gudkov I.V., Ris M.E., Naumenko E.S. *A method for diagnosing melanoma of superficial spread*. Patent for invention RF No. 2716811. Bulletin issued at 16.03.2020. (In Russ.)]

Совершенствование хирургических методов лечения спонтанного разрыва пищевода, осложнённого гнойным медиастинитом

Дмитрий Викторович Сеничев*, Рушан Абдулхакович Сулиманов,
Рамиль Рушанович Сулиманов, Евгений Сергеевич Спасский,
Саид Абдуллаевич Салехов

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого,
г. Великий Новгород, Россия

Реферат

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения больных со спонтанным разрывом пищевода, осложнённым гнойным медиастинитом.

Методы. За последние 30 лет имеем опыт хирургического лечения 31 пациента со спонтанным разрывом пищевода, осложнённым гнойным медиастинитом. В зависимости от тактико-технических приёмов хирургического лечения мы выделили две группы пациентов. Первая группа (n=8) — больные, в лечении которых применяли общепринятые технологии: торакотомию, чресплевральную медиастинотомию по Добромислову, зашивание пищевода с дренированием средостения и плевральных полостей, «слепое» дренирование средостения. Вторая группа (n=23) — пациенты, в лечении которых применяли способ программированной реторакотомии. Реторакотомию выполняли по ходу послеоперационной торакотомной раны. Отграниченные очаги гнойного воспаления клетчатки средостения вскрывали и санировали (иссекали и удаляли некротические ткани). Производили превентивные приёмы гемостаза в зоне пролежней от дренажных трубок. Строго обязательным техническим приёмом были замена и изменение положения дренажных трубок в средостении. Возникающие гнойно-некротические процессы в мягких тканях торакотомной раны впоследствии во время зашивания раны на этапе программированной реторакотомии устраняли устройством, состоящим из двух титановых скоб, соединяемых замком, выполненного в виде овального кольца. По возрасту и сопутствующей патологии группы пациентов были сопоставимы. Для постановки диагноза «спонтанный разрыв пищевода» в среднем потребовалось 3,5 сут, максимальный срок — 10 сут. Для статистической обработки использовали критерий Стьюдента (t) для оценки статистической значимости различий показателей иммунного статуса и критерий χ^2 Пирсона.

Результаты. Системный подход с применением разработанных нами тактико-технических хирургических приёмов (таких, как зашивание дефекта стенки пищевода вне зависимости от срока разрыва, установление многофункционального назоэзофагогастрального зонда, наложение кисетного шва для профилактики рефлюкса из желудка в пищевод, программированная реторакотомия с использованием способа временной фиксации рёбер) позволил снизить количество осложнений, таких как аррозивное кровотечение из сосудов средостения, в 3 раза, сепсиса — в 1,5 раза, а также летальность — практически в 2 раза.

Вывод. Внедрение запатентованных методик позволило снизить количество угрожающих жизни осложнений и летальность у пациентов со спонтанным разрывом пищевода, осложнённым гнойным медиастинитом.

Ключевые слова: спонтанный разрыв пищевода, гнойный медиастинит.

Для цитирования: Сеничев Д.В., Сулиманов Р.А., Сулиманов Р.Р., Спасский Е.С., Салехов С.А. Совершенствование хирургических методов лечения спонтанного разрыва пищевода, осложнённого гнойным медиастинитом. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 951–959. DOI: 10.17816/KMJ2021-951.

Improvement of surgical methods for the treatment of spontaneous rupture of the esophagus complicated by purulent mediastinitis

D.V. Senichev, R.A. Sulimanov, R.R. Sulimanov, E.S. Spassky, S.A. Salekhov

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Abstract

Aim. To improve surgical treatment outcomes of patients with spontaneous rupture of the esophagus complicated by purulent mediastinitis.

Methods. Over the past 30 years, we have experience in the surgical treatment of 31 patients with spontaneous rupture of the esophagus complicated by purulent mediastinitis. Depending on the tactics and techniques of surgical treatment, we identified two groups of patients. The first group (n=8) consisted of patients operated with conventional techniques: thoracotomy, transpleural mediastinotomy according to Dobromyslov, suturing of the esophagus with drainage of the mediastinum and pleural cavities, “blind” mediastinal drainage. The second group (n=23) consisted of patients treated with “programmed re-thoracotomy”. Re-thoracotomy was performed along with the postoperative thoracotomy wounds. The delimited foci of purulent mediastinitis were opened and sanitized (necrotic tissues were excised and removed). Preventive hemostatic methods were used in the area of pressure ulcers from drainage tubes. Replacing and changing the position of the drainage tubes in the mediastinum was a strictly compulsory technique. Pus and necrotic soft tissue that appeared in the thoracotomy wound were subsequently eliminated by a device consisting of two titanium brackets connected by a lock embodied in the form of an oval ring during the wound suturing at the stage of programmed re-thoracotomy. The groups were comparable in age and comorbidities. The average diagnosis of spontaneous esophageal rupture took 3.5 days; the maximum time is 10 days. The statistical significance of differences in immune status indicators was assessed by using the Student's t-test and Pearson's χ^2 test.

Results. A systematic approach using the tactical and technical surgical techniques developed by us (such as suturing esophageal wall defects regardless of the rupture time, multifunctional nasoesophagogastric tube installation; the imposition of a purse string suture to prevent reflux from the stomach into the esophagus; programmed re-thoracotomy using the method of temporary fixation of the ribs) allowed to reduce the number of complications, such as haemorrhage from the mediastinal vessels, by 3 times, sepsis — 1.5 times, mortality — almost 2 times.

Conclusion. The introduction of patented techniques allowed to reduce the number of life-threatening complications and mortality in patients with spontaneous rupture of the esophagus complicated by purulent mediastinitis.

Keywords: spontaneous rupture of the esophagus, Boerhaave's syndrome, purulent mediastinitis.

For citation: Senichev D.V., Sulimanov R.A., Sulimanov R.R., Spassky E.S., Salekhov S.A. Improvement of surgical methods for the treatment of spontaneous rupture of the esophagus complicated by purulent mediastinitis. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 951–959. DOI: 10.17816/KMJ2021-951.

Актуальность. Спонтанный разрыв пищевода (СРП; код по Международной классификации болезней K22.3), нетравматический разрыв всех слоёв стенки ранее неизменённого пищевода, был описан в 1724 г. Hermann Boerhaave (1668–1738). Разрыв нижней трети пищевода был обнаружен им при вскрытии тела гранд-адмирала голландского флота Геррит-Яна ван Вассенара, умершего от медиастинита [1].

Ключевой фактор успешного лечения — срок с момента СРП до оказания хирургической помощи в специализированном отделении. В 1-е сутки диагноз СРП был выставлен у 37,8% больных [2], по данным [3] время до хирургического лечения было поздним у 37%. Сроки поступления в стационар, согласно данным разных авторов, варьировали от 8 ч до 9 сут [4]; от 10 ч до 11 сут, в среднем составляя 3–3,5 сут [5],

15,5 ч [6], от 3 ч до 4 дней (в среднем 16,7 ч) [7], 2,4 дня [8]. Таким образом, хирургические вмешательства по поводу СРП выполняют с большим опозданием.

В настоящее время нет общепринятых алгоритмов лечения СРП [9]. Считают, что если операция задерживается более чем на 24 ч, то риск неблагоприятного исхода превышает 50%, а если дооперационный период превышает 48 ч, погибают до 90% больных [10, 11]. Смертность среди пациентов с отсроченным диагнозом составила 40% [9].

Коллеги из США предложили схематичное, но верное соотношение уровня летальности и времени начала лечения медиастинита: в первые 6 ч после разрыва грудного отдела пищевода уровень летальности 12,5%, от 6 до 12 ч — 25%, от 12 до 24 ч — 50%, после 24 ч — 100% [12].

Ушивание пищевода возможно лишь в первые 6 ч. Во всех случаях операцией выбора следует признать укрытие разрыва манжетой из дна желудка [13]. Есть мнение о необходимости зашивания дефекта пищевода в любые сроки [11]. При выборе тактики хирургического лечения СРП одни авторы отдают предпочтение дренирующим операциям [14], другие [15] считают, что при шве пищевода прогноз значительно улучшается. Современный подход предусматривает торакотомию, шов пищевода, дренирование средостения и плевральной полости [16].

Безусловно, результат хирургического лечения определяется распространённостью инфицирования параэзофагеальной клетчатки средостения, и она увеличивает вероятность летального исхода в несколько раз [17]. Недостаточность пищеводных швов развилась у 40% пациентов на 5–6-е сутки послеоперационного периода [18]. По данным авторов [4, 13], гнойные осложнения при СРП возникают у 80% больных.

Сложности лечения и прогноз при СРП обусловлены гнойным медиастинитом. Медиастинит (код по Международной классификации болезней J85.3), «абсцесс лёгкого и средостения» с угрожающими жизни последствиями, не имеет тенденции к снижению [16, 19]. Уровень неудач промывания гнойных полостей в средостении, как метода дренирования, достигает 50% [12]. Клетчаточное пространство заднего средостения в недренированных зонах приобретает вид «пчелиных сот», с множественными мелкими абсцессами. Они через 3–4 нед вызывают аррозивное кровотечение из аорты или её ветвей. Подобные кровотечения также обусловлены некрозом их стенок вследствие механического длительного давления расположенных рядом дренажных трубок [12]. Эти две причины при гнойном медиастините составляют более половины наблюдений аррозивных кровотечений.

Для полной санации клетчаточных пространств шеи необходимо разделить все соединительнотканые перепоны [20]. Этот важнейший технический приём для санации клетчаточного пространства средостения при дренировании не выполняют. Резекция пищевода в условиях воспалительного инфильтрата средостения, по данным мультицентровых исследований, в 30–60% случаев завершается осложнениями и летальностью [12, 21], поэтому она не получила распространения. «Выключение пищевода» с эзофагогастро- или еюностомией, требующее в последующем трудных

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от времени с момента разрыва пищевода до оказания специализированной хирургической помощи

Время, ч	Первая группа (n=8)		Вторая группа (n=23)	
	Абс.	%	Абс.	%
6–12	1	12,5	1	8,7
12–24	2	25	6	26,1
>24	5	62,5	16	69,6

реконструктивных операций, также не нашло поддержки [21–25].

Итак, при лечении СРП не вызывает сомнений необходимость сохранения самого пищевода, предупреждения несостоятельности швов пищевода и санации клетчаточного пространства средостения с изменением расположения дренажных трубок.

Таким образом, перед нами стояли цель и соответствующие задачи по поиску хирургических способов снижения количества опасных для жизни осложнений и летальности при СРП, осложнённом гнойным медиастинитом.

Материалы и методы исследования. Исследование включает интервал с 1991 г. по январь 2021 г. За истекший период в отделение торакальной хирургии Новгородской областной клинической больницы был госпитализирован 31 пациент с СРП, осложнённым гнойным медиастинитом.

В зависимости от тактико-технических приёмов хирургического лечения мы выделили две группы пациентов. Первая группа — 8 пациентов, в лечении которых применяли общепринятые технологии (1991–2002). Вторая группа — 23 пациента, в лечении которых использовали запатентованные нами технологии (2003–2021). Для постановки диагноза СРП в среднем потребовалось 3,5 сут, максимальный срок — 10 сут.

Распределение пациентов в зависимости от времени с момента разрыва пищевода до оказания специализированной хирургической помощи представлено на табл. 1.

Пациенты были распределены в зависимости от диагнозов: прободная язва желудка — 24,20%; острый панкреатит — 24,20%; плевропневмония — 10,3%; спонтанный пневмоторакс — 13,70%; пиопневмоторакс — 10,30%; СРП — 17,30%.

По возрасту ($44,0 \pm 3,1$ и $44,6 \pm 2,0$ года, $p=0,406$), и характеру сопутствующей патологии (табл. 2) группы пациентов были сопоставимы.

У пациентов первой группы производили следующие операции: «слепое» дренирование

Таблица 2. Распределение пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями в исследуемых группах

Сопутствующие хронические заболевания (по органам и системам)	Число наблюдений (n=59)				p
	Первая группа (n=18)		Вторая группа (n=41)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Органы дыхания	6	33,3	12	29,3	0,7127
Органы кровообращения	10	55,6	20	48,8	0,9156
Органы пищеварения	5	27,8	12	29,3	0,7705
Органы мочевыделения	3	16,7	6	14,6	0,9685
Нервная система	1	5,6	3	7,3	0,7539
Эндокринная система	1	5,6	4	9,8	0,9685
Опорно-двигательная система	1	5,6	2	4,9	0,7539

средостения, торакотомию, чресплевральную медиастинотомию, зашивание пищевода с дренированием средостения и плевральных полостей.

Техника операции состоит в следующем. Производили боковую торакотомию в 5–6-м межреберье. В 1 наблюдении из 8 была выполнена торакотомия справа (12,5%), так как дефект располагался на правой стенке в нижней трети пищевода и, кроме гнойного медиастинита, был гнойный плеврит справа. Критериями выбора стороны торакотомии служили: топографо-анатомическое расположение места разрыва, наличие гнойного осложнения со стороны плевральной полости и предполагаемые технические преимущества доступа. Лёгкое отодвигали кпереди, и широко рассекали медиастинальную плевру. При наличии раневого дефекта в пищеводе его герметично зашивали узловыми швами (викрил 2/0) — слизистая оболочка, капроновыми узловыми швами — мышечная стенка. Плевральную полость тщательно промывали антисептическим раствором и дренировали. Вдоль пищевода в средостении устанавливали двухпросветную дренажную трубку, которую выводили через отдельный разрез на переднюю грудную стенку по скату диафрагмы. Торакотомную рану зашивали.

Частыми осложнениями были гнойный плеврит (62,5%) и пневмония (50%). Несостоятельность швов пищевода зарегистрирована у 4 (50%) пациентов, из них 3 (75,0%) умерли, у 1 сформировался пищеводно-плевро-торакальный свищ. А некупированное гнойно-некротическое воспаление тканей средостения и аррозивное кровотечение из сосудов средостения встретились по 25,0%, столько же — гнойно-некротическое воспаление торакотомной раны. Сепсис зафиксирован в 12,5% случаев, полиорганная недостаточность составила 12,5%. Число умерших — 4 (50%) пациента.

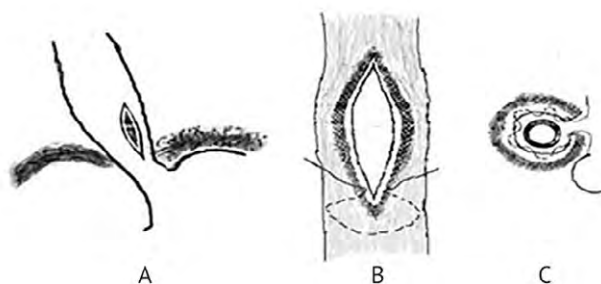


Рис. 1. Схема наложения кисетного внутрислизистого шва на слизистую оболочку пищевода через дефект его стенки.

Причинами летальности у пациентов первой группы стали аррозивное кровотечение (50%), гнойно-септические осложнения (50%).

Эти угрожающие жизни осложнения побудили нас разработать технические приёмы для профилактики и лечения подобных осложнений СРП (патент RU №2274422 С1 от 21.05.2004) [26].

Во второй группе пациентов, правосторонняя торакотомия была выполнена у 3 (13,0%). У остальных пациентов (21 человек) доступ был в виде левосторонней торакотомии (87,0%).

Перед зашиванием дефекта нижней трети пищевода через него изнутри, ниже раны накладывали на слизистую оболочку кисетный шов с использованием рассасывающегося шовного материала (кетгут «простой» с атравматической иглой, USP=3/0), который завязывали вокруг зонда (рис. 1).

Мы считаем, что при любых состояниях травмы пищевода необходимо постараться его сохранить, так как удаление пищевода и последующие реконструктивные операции несут высокий риск для пациента.

Для обеспечения адекватного дренирования и санации просвета нижней трети грудного отдела пищевода, а также для энтерального питания больного мы разработали трёхпросветный

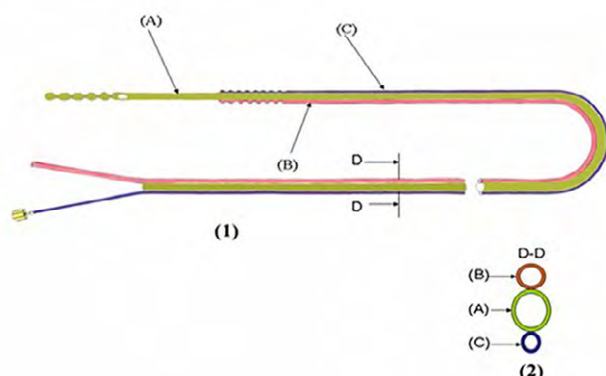


Рис. 2. Схема назоэзофагогастрального зонда

многофункциональный назоэзофагогастральный зонд, состоящий из трёх силиконовых трубок, склеенных между собой по продольной оси. Первая трубка (A) диаметром 10 Fr по шкале Charrière служит назогастральной частью зонда и обеспечивает энтеральное питание больного. Вторая трубка (B) диаметром 4 Fr предназначена для аспирации содержимого из пищевода. Третья трубка (C) диаметром 1 Fr служит инспираторной частью и обеспечивает ирригацию антисептической жидкости в просвет пищевода.

Трубки соединены таким образом, что дистальные концы второй и третьей трубок находятся на расстоянии 22 см от дистального конца первой трубки. На дистальном конце трубки A есть 10 отверстий по всей окружности трубки, и, что особенно важно, данный участок должен находиться в желудке. На дистальных концах трубок B и C есть 8–10 отверстий, расположенных на свободных боковых поверхностях. Дистальные концы трубок B и C должны располагаться на уровне защиты раны пищевода (рис. 2, 3).

Характеристика зонда:

- общая длина — 80 см;
- длина проксимального конца назогастральной части — 22 см;
- длина аспирационной части — 70 см;
- длина инспираторной части — 70 см;
- диаметр назогастральной трубки (A) — 10 Fr по шкале Charrière;
- диаметр аспирационной трубки (B) — 4 Fr по шкале Charrière;
- диаметр инспираторной трубки (C) — 1 Fr по шкале Charrière.

Реторакотомия (*rethoracotomia*; re- + торакотомия) — повторная торакотомия с вскрытием плевральной полости путём разведения краёв ранее ушитой операционной раны. Нам бы хотелось разъяснить нашу позицию по поводу

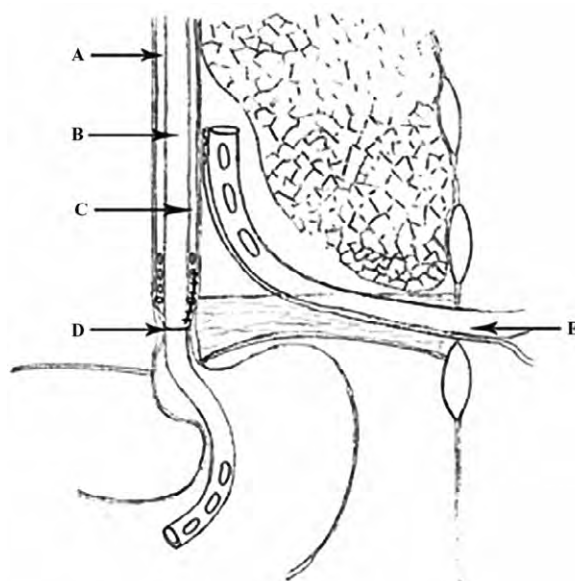


Рис. 3. Схема методики для профилактики несостоятельности швов при зашивании дефекта нижней трети пищевода

данного понятия. Поскольку мы повторно входим в плевральную полость, то приставка «ре» вполне обоснована, а «торако-» не отражает сути данного вмешательства, так как никакого разреза мы не выполняем, лишь раздвигаем рёбра для дальнейшего хирургического вмешательства. В целях улучшения результатов хирургического лечения больных с гнойным медиастинитом мы разработали и внедрили в практику способ хирургического лечения диффузного гнойного медиастинита (патент №RU 2318454 C1 от 10.03.2008) [27].

Количество программированных реторакотомий при лечении СРП, осложнённых медиастинитом, составило:

- от 2 до 4 — 7 (31%) пациентов;
- от 5 до 8 — 12 (52%) пациентов;
- от 9 до 11 — 4 (17%) пациента.

Результаты. У пациентов второй группы в послеоперационном периоде возникли осложнения, которые были распределены следующим образом (табл. 3): у 2 (8,7%) пациентов так и не удалось купировать гнойно-некротическое воспаление тканей средостения, вызвавшее в последующем аррозивное кровотечение. Наибольшее количество осложнений во второй группе пациентов было вызвано гнойно-септическим воспалением торакотомной раны (43,5%). Эти осложнения были представлены: нагноением раны, некрозом мягких тканей груди, остеомиелитом рёбер. Увеличение количества осложнений со стороны торакотомной раны стало следствием многократных реторакотомий. Всё это свидетельствовало

Таблица 3. Сравнительный анализ частоты осложнений у пациентов в двух исследуемых группах

Виды осложнений	Первая группа (n=8)		Вторая группа (n=23)		p
	Число осложнений		Число осложнений		
	Абс.	%	Абс.	%	
Аррозивное кровотечение	2	25,0	2	8,7	0,0424
Гнойный плеврит	5	62,5	8	34,8	0,0641
Пневмония	4	50,0	7	30,4	0,0837
Несостоятельность швов пищевода	4	50,0	3	13,0	0,0313
Гнойно-некротическое воспаление тканей торакотомной раны	2	25,0	10	43,5	0,0598
Некупированное гнойно-некротическое воспаление тканей средостения	2	25,0	2	8,7	0,0424
Полиорганная недостаточность	1	12,5	3	13,0	0,5937
Сепсис	1	12,5	3	13,0	0,9056

о необходимости разработки мероприятий, направленных на повышение безопасности программированных реторакотомий.

В связи с этим были разработаны способ временной фиксации рёбер при программированной реторакотомии и устройство для его осуществления (патент №RU 2474389 C1 от 25.05.2011) [28]. В свете этого во второй группе у нас образовались две подгруппы — ПА и ПБ (табл. 4).

Данные табл. 4 показывают, что если до внедрения запатентованного способа зашивания раны грудной стенки частота осложнений со стороны кожи, подкожной клетчатки и рёбер составляла 70,0% (подгруппа ПА), то после внедрения данного способа она снизилась до 23,1% (подгруппа ПБ). Всё это в конечном итоге способствовало ликвидации признаков прогрессирования гнойно-воспалительного процесса тканей торакотомной раны.

Количество умерших пациентов составило 6 (26,1%).

Во второй группе пациентов на первом месте среди причин летальности была полиорганная недостаточность (50,0%), на втором — сепсис (33,3%), а аррозивное кровотечение — на третьем (16,7%). В 2 (50%) клинических наблюдениях из 4, когда полиорганная недостаточность была основной причиной смерти, во время аутопсии признаков медиастинита не обнаружили. В то же время при использовании способа программированной реторакотомии и способа временной фиксации рёбер нам не удалось прервать механизм полиорганной недостаточности у этих пациентов.

При проведении сравнительного анализа частоты осложнений у пациентов в двух ис-

Таблица 4. Количество наблюдений с гнойно-некротическими осложнениями у больных второй группы в зависимости от способа зашивания торакотомной раны (подгруппы ПА и ПБ)

Осложнение	Количество клинических наблюдений (n=23)			
	ПА (n=10)		ПБ (n=13)	
	Абс.	%	Абс.	%
Гнойно-некротическое воспаление тканей торакотомной раны	7	70,0	3	23,1

следуемых группах (см. табл. 3) как в первой группе, так во второй наиболее частым осложнением был гнойный плеврит: 62,5 и 34,8% соответственно. В то же время мы видим, что у пациентов второй группы данный показатель сократился на 27,7%, то есть практически в 2 раза.

По частоте на втором месте оказалась пневмония: у 50,0% (первая группа) и 30,4% (вторая группа) пациентов. Данный вид осложнения также на 19,6% встретился реже у пациентов второй группы.

Несостоятельность (частичная) швов пищевода среди пациентов второй группы выявлена у 3 (13,0%), в 1 наблюдении удалось дефект зашить при реторакотомии, в 2 сформировался пищеводно-плевро-торакальный свищ. Во всех наблюдениях наступило выздоровление.

Самые тяжёлые, угрожающие жизни осложнения в виде некупированного гнойно-некротического воспаления тканей средостения и, как следствие, аррозивного кровотечения из сосудов средостения встретились в следующих процентных соотношениях: 25,0% (первая группа)

Таблица 5. Сравнительный анализ причин летальности в исследуемых группах

Причина летальности	Количество умерших больных (n=10)			
	в первой группе (n=4)		во второй группе (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%
Аррозивное кровотечение	2	50,0	1	16,7
Сепсис	2	50,0	2	33,3
Полиорганная недостаточность	—	—	3	50,0

и 8,7% (вторая группа). Таким образом, количество угрожающих жизни осложнений сократилось в 2,9 раза.

В то же время, необходимо подчеркнуть, что за счёт увеличения числа реторакотомий во второй группе пациентов количество гнойно-некротических воспалений тканей торакотомной раны было выше 25,0% (первая группа) и 43,5% (вторая группа). То есть мы получили увеличение таких видов осложнений, как нагноение торакотомной раны, некроз мягких тканей груди, остеомиелит рёбер на 18,5%.

Для устранения данного факта был внедрён запатентованный способ временной фиксации рёбер при выполнении программированной реторакотомии. Сравнительные данные в двух подгруппах (ПА — использовали способ программированной реторакотомии, ПБ — использовали способы программированной реторакотомии и временной фиксации рёбер) показали следующее. Если до внедрения запатентованного способа зашивания раны грудной стенки частота осложнений в виде гнойно-некротических воспалений тканей торакотомной раны составляла 70,0% в подгруппе ПА, то после внедрения данного способа она снизилась до 25,0% в подгруппе ПБ, то есть в 2,8 раза.

При проведении сравнительного анализа причин летальности в двух исследуемых группах (табл. 5) летальность у больных первой группы составила 50,0%, в то время как у больных второй группы — 26,1%. Основными причинами летальности в первой группе были сепсис и аррозивное кровотечение из сосудов средостения (50,0%). Это было вызвано тем, что дренажные трубки, установленные в определённом положении, тем более на длительное время, способствовали образованию пролежней стенки грудного отдела аорты и/или её ветвей. Летальность от сепсиса во второй группе была ниже в 1,5 раза (33,3%), летальность от аррозивного кровотечения — ниже в 3 раза (16,7%).

Данные табл. 3 указывают, что от такого вида осложнения, как полиорганная недостаточность, среди пациентов второй группы умерли 50%. Данный факт мы склонны объяснить тем, что во второй группе пациентов реже встречаются угрожающие жизни осложнения, и они «доживают» до полиорганной недостаточности вследствие госпитальной пневмонии с дыхательной недостаточностью и присоединением недостаточности системы кровообращения и/или печёочно-почечной или других систем.

Среди умерших первой группы пациентов — 3 (75,0%) человека, среди умерших второй группы — 4 (66,7%) человека, время с момента разрыва пищевода до оказания им специализированной хирургической помощи превысило 24 ч.

Обсуждение. Системный подход с применением разработанных нами тактико-технических хирургических приёмов (таких, как зашивание дефекта стенки пищевода вне зависимости от срока разрыва, установление многофункционального назозофагогастрального зонда, наложение кисетного шва для профилактики рефлюкса из желудка в пищевод, программированная реторакотомия с использованием способа временной фиксации рёбер) позволил снизить количество осложнений: аррозивного кровотечения из сосудов средостения — в 3 раза ($p < 0,05$), сепсиса — в 1,5 раза. Летальность снизилась практически в 2 раза.

ВЫВОД

Внедрение запатентованных методик позволило снизить количество угрожающих жизни осложнений и летальность у пациентов со спонтанным разрывом пищевода, осложнённым гнойным медиастинитом.

Участие авторов. Д.В.С. — сбор и обработка данных о пациентах, анализ полученных данных, структурирование информации и набор текста; Р.А.С. — руководитель работы; Р.Р.С. и Е.С.С. — сбор и обработка данных о пациентах; С.А.С. — редактирование текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рабаданов К.М. Спонтанный разрыв пищевода. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014; (6): 81–83. [Rabadanov K.M. Spontaneous rupture of the esophagus.

Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2014; (6): 81–83. (In Russ.)]

2. Бурмистров М.В., Тришин Е.В., Матвеев В.Ю., Малеев М.В., Староверов И.Н., Дружкин С.Г., Голанюк А.Ю. Синдром Бурхава. Летальность и возможные пути её уменьшения. *Практич. мед.* 2019; 17 (6-2): 47–49. [Burmistrov M.V., Trishin E.V., Matveev V.Yu., Maleev M.V., Staroverov I.N., Druzhkin S.G., Gopanyuk A.Yu. Boerhaave's syndrome. Mortality and possible ways to reduce it. *Prakticheskaya meditsina.* 2019; 17 (6-2): 47–49. (In Russ.)]

3. Shaker H., Elsayed H., Whittle I., Hussein S., Shackcloth M. The influence of the 'golden 24-h rule' on the prognosis of oesophageal perforation in the modern era. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38 (2): 216–222. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.01.030.

4. Михеев А.В., Трушин С.Н. Результаты лечения синдрома Бурхава. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.* 2019; 27 (1): 66–74. [Mikheev A.V., Trushin S.N. Results of treatment for boerhaave syndrome. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2019; 27 (1): 66–74. (In Russ.)] DOI: 10.23888/PAVLOVJ201927166-74.

5. Столяров С.И., Добров А.В., Григорьев В.Л., Лепёшкин А.П., Рыжков Р.В. Спонтанные разрывы пищевода: вопросы диагностики и лечения. *Здравоохран. Чувашии.* 2018; (2): 53–60. [Stolyarov S.I., Dobrov A.V., Grigoryev V.L., Lepeshkin A.P., Ryzhkov R.V. Spontaneous ruptures of the esophagus: issues of diagnosis and treatment. *Zdravoohranenie Chuvashii.* 2018; (2): 53–60. (In Russ.)]

6. Nakano T., Onodera K., Ichikawa H., Kamei T., Taniguchi Y., Sakurai T., Miyata G. Thoracoscopic primary repair with mediastinal drainage is a viable option for patients with Boerhaave's syndrome. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (2): 784–789. DOI: 10.21037/jtd.2018.01.50.

7. Yamashita S., Takeno S., Moroga T., Kamei M., Ono K., Takahashi Y., Yamamoto S., Kawahara K. Successful treatment of esophageal repair with omentum for the spontaneous rupture of the esophagus (Boerhaave's syndrome). *Hepatogastroenterology.* 2012; 59 (115): 745–746. DOI: 10.5754/hge10025.

8. Connelly C.L. Outcomes following Boerhaave's syndrome. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2013; 95 (8): 557–560. DOI: 10.1308/003588413X13629960049199.

9. Fattahi Masoom S.H., Nouri Dalouee M., Fattahi A.S., Hajebi Khaniki S. Surgical management of early and late esophageal perforation. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2018; 26 (9): 685–689. DOI: 10.1177/0218492318808199.

10. Lucendo A.J., Frigal-Ruiz A.B., Rodríguez B. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis. Esophagus.* 2011; 24 (2): E11–E15. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2010.01167.x.

11. Фельдман А.И. Разрывы пищевода. *Болезни пищевода.* М.: Медгиз. 2018; 368 с. [Feldman A.I. *Razryvy pishchevoda.* (Ruptures of the esophagus. Diseases of the esophagus.) М.: Medgiz. 2018; 368 p. (In Russ.)]

12. Абакумов М.М. Медиастинит. Руководство для врачей. М.: МК. 2020; 296 с. [Abakumov M.M. *Mediastinit. Rukovodstvo dlya vrachey.* (Mediastinitis. A guide for doctors.) М.: МК. 2020; 296 p. (In Russ.)]

13. Райхан М., Булынин В.В., Жданов А.И., Пархисенко Ю.А., Лейбович Б.Е. Новый способ оперативно-го лечения синдрома Бурхава и его эксперименталь-

ное обоснование. *Вестн. эксперим. и клин. хир.* 2018; 11 (3): 193–201. [Rayhan M., Bulynin V.V., Zhdanov A.I., Parkhisenko Yu.A., Leibovich B.E. A new method of Boerhaave syndrome surgical treatment and its experimental justification. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii.* 2018; 11 (3): 193–201. (In Russ.)] DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-3-193-201.

14. Даниелян Ш.Н., Абакумов М.М., Вильк А.П., Саприн А.А., Татаринова Е.В. Факторы риска развития гнойных осложнений при повреждениях груди. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова.* 2015; (7): 13–19. [Danielian Sh.N., Abakumov M.M., Vilk A.P., Saprin A.A., Tatarinova E.V. Risk factors of suppurative complications in case of thoracic injury. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2015; (7): 13–19. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia2015713-19.

15. Reardon E.S., Martin L.W. Boerhaave's syndrome presenting as a mid-esophageal perforation associated with a right-sided pleural effusion. *J. Surg. Case Rep.* 2015; 11: rjv142. DOI: 10.1093/jscr/rjv142.

16. Misiak P., Galazkowski R., Jablonski S. Esophageal perforation due to blunt trauma-how to diagnose and how to treat. *Emerg. Med. Serv.* 2016; 1: 52–53.

17. Abbas G., Schuchert M.J., Pettiford B.L., Pen-nathur A., Landreneau J., Landreneau J., Luketich J.D., Landreneau R.J. Contemporaneous management of esophageal perforation. *Surgery.* 2009; 146 (4): 749–756. DOI: 10.1016/j.surg.2009.06.058.

18. Lee M. Boerhaave's syndrome. In: *Encyclopedia of gastroenterology.* 1st ed. Elsevier Academic Press. 2004; 222–223. DOI: 10.1016/B0-12-386860-2/00090-3.

19. Бабаев Ш.М., Кубачев К.Г. Синдром Бурхава. *Вестн. эксперим. и клин. хир.* 2019; 12 (2): 92–96. [Babaev Sh.M., Kubachev K.G. Boerhaave syndrome. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii.* 2019; 12 (2): 92–96. (In Russ.)] DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-92-96.

20. Столяров С.И., Данилов В.В. Превентивная медиастинотомия при нисходящем одонтогенном медиастините. *Здоровье. Мед. экология. Наука.* 2017; (2): 74–76. [Stolyarov S.I., Danilov V.V. Preventive mediastinotomy for descending odontogenic mediastinitis. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka.* 2017; (2): 74–76. (In Russ.)] DOI: 10.5281/zenodo.827444.

21. Мусабаев Н.Х. Выбор тактики хирургического лечения проникающих повреждений пищевода. *Вестн. Казахского нац. мед. ун-та.* 2015; (4): 238–242. [Musaev N.H. Choice of tactics of surgical treatment of esophageal injuries. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta.* 2015; (4): 238–242. (In Russ.)]

22. Afifi I., Zarour A., Al-Hassani A., Peralta R., El-Menyar A., Al-Thani H. The challenging buried bumper syndrome after percutaneous endoscopic gastrostomy. *Case Rep. Gastroenterol.* 2016; 10 (2): 224–232. DOI: 10.1159/000446018.

23. Lee C.C., Ravindranathan S., Choksi V. Intraoperative gastric intramural hematoma: A rare complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am. J. Case Rep.* 2016; 17: 963–966. DOI: 10.12659/ajcr.901248.

24. Yurker S., Koca B., Karabicak I., Kuru B., Ozen N. Percutaneous endoscopic gastrostomy: Technical problems, complications, and management. *Indian J. Surg.* 2015; 77 (Suppl. 3): 1159–1164. DOI: 10.1007/s12262-015-1227-6.

25. Qureshi A.Z., Jenkins R.M., Thornhill T.H. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding during neurorehabilitation. *Neurosciences (Riyadh).* 2016; 21 (1): 69–71. DOI: 10.17712/nsj.2016.1.20150013.

26. Сулиманов Р.А., Салехов С.А., Егоров А.С., Мохсин М. *Способ профилактики несостоятельности швов дефектов стенки нижней трети пищевода*. Патент на изобретение РФ №2274422. Бюлл. от 21.05.2004. [Sulimanov R.A., Salekhov S.A., Egorov A.S., Mokhsin M. *A method for preventing the failure of sutures of defects in the wall of the lower third of the esophagus*. Patent for invention RF No. 2274422. Bulletin issued at 21.05.2004. (In Russ.)]

27. Сулиманов Р.А., Сеничев Д.В., Сулиманов Р.Р. *Способ хирургического лечения диффузного гнойного медиастинита*. Патент на изобретение РФ №2318454. Бюлл. от 10.03.2008. [Sulimanov R.A., Senichev D.V., Sulimanov R.R. *Method of surgical treatment of diffuse pu-*

ruled mediastinitis. Patent for invention RF No. 2318454. Bulletin issued at 10.03.2008. (In Russ.)]

28. Сулиманов Р.А., Сулиманов Р.Р., Бондаренко С.В., Новиков В.Д., Сеничев Д.В., Рабанал-Караунчо Ю.Д. *Способ временной фиксации рёбер при программированной реторакотомии и устройство для его осуществления*. Патент на изобретение РФ №2474389. Бюлл. от 25.05.2011. [Sulimanov R.A., Sulimanov R.R., Bondarenko S.V., Novikov V.D., Senichev D.V., Rabanal-Karauncho Yu.D. *A method of temporary fixation of ribs during programmed retoracotomy and a device for its implementation*. Patent for invention RF No. 2474389. Bulletin issued at 25.05.2011. (In Russ.)]

Лекарства и жизнь (к 100-летию профессора Ирины Витальевны Заиконниковой)

Рамил Суфияхметович Гараев, Айрат Усманович Зиганшин*

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Ирина Витальевна Заиконникова — известный советский фармаколог, заведовала кафедрой фармакологии Казанского государственного медицинского института с 1968 по 1989 г. Темой кандидатской диссертации И.В. Заиконниковой стало «Влияние дикаина на сосуды и его взаимоотношение с адреналином». В своей диссертации Ирина Витальевна установила, что дикаин в малых концентрациях расширяет сосуды, а в больших концентрациях вызывает их сужение. Диссертация была успешно защищена в 1947 г. В 50-е годы прошлого столетия в Казани, впервые в Советском Союзе, было начато изучение биологической активности фосфорорганических соединений. Большой экспериментальный материал, касающийся зависимости биологической активности соединений от их химической структуры, был обобщён в докторской диссертации «Фармакологическая характеристика ряда сложных эфиров диалкилфосфиновых кислот», которую И.В. Заиконникова защитила в 1968 г. На кафедре фармакологии, которую она возглавила с 1968 г., сформировался сплочённый коллектив, объединённый общим интересом — поиском и разработкой новых потенциальных лекарственных препаратов. В результате этой большой работы были созданы препараты цидифос, глицифон, фосфабензид, димефосфон — фосфорорганические соединения нового типа, механизм действия которых не связан с ингибированием активности ацетилхолинэстеразы. Кроме того, были созданы лекарственные препараты, не относящиеся к фосфорорганическим соединениям, — дневной транквилизатор мебикар, стимулятор регенеративных процессов с иммуномодулирующим действием ксимедон. В настоящее время кафедра фармакологии Казанского государственного медицинского университета продолжает научные традиции, заложенные нашими выдающимися предшественниками. Среди них, безусловно, ярчайшим представителем является профессор Ирина Витальевна Заиконникова, посвятившая всю свою жизнь созданию новых лекарств.

Ключевые слова: И.В. Заиконникова, фармакология, кафедра фармакологии Казанского ГМУ.

Для цитирования: Гараев Р.С., Зиганшин А.У. Лекарства и жизнь (к 100-летию профессора Ирины Витальевны Заиконниковой). *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 960–963. DOI: 10.17816/KMJ2021-960.

Medicines and life (to the 100th anniversary of Professor Irina Vitalievna Zaikonnikova)

R.S. Garayev, A.U. Ziganshin

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Irina Vitalevna Zaikonnikova is a well-known Soviet pharmacologist, headed the Department of Pharmacology of the Kazan State Medical Institute between 1968 and 1989. The topic of I.V. Zaikonnikova's Ph.D. thesis was "The influence of dikain on blood vessels and its relationship with adrenaline". In her dissertation, Irina Vitalievna found that dicaine dilates blood vessels in low concentrations and causes their constriction in high concentrations. The thesis was successfully defended in 1947. In the 50s of the last century in Kazan, for the first time in the Soviet Union, the study of the biological activity of organophosphorus compounds was begun. A large experimental material concerning the correlation between the biological activity and chemical structure of compounds was summarized in his doctoral dissertation "Pharmacological characteristics of a number of dialkylphosphinic acid esters", which I.V. Zaikonnikova defended in 1968. At the Department of Pharmacology, which she headed since 1968, a close-knit team was formed, united by a common interest — the search and development of new potential drugs. This major work resulted in the

creation of cidiphos, glycifon, phosphabenzide, and dimephosphon — organophosphorus compounds of a new type, which mechanism of action is not associated with inhibition of the activity of acetylcholinesterase. In addition, drugs that did not belong to organophosphates were created — the daytime tranquilizer mebikar, a regeneration stimulator with the immunomodulatory effect of xymedon. At present, the Department of Pharmacology of Kazan State Medical University continues the scientific traditions of our outstanding predecessors.

Keywords: I.V. Zaikonnikova, Pharmacology, Department of Pharmacology, Kazan State Medical University.

For citation: Garayev R.S., Ziganshin A.U. Medicines and life (to the 100th anniversary of Professor Irina Vitalievna Zaikonnikova). *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 960–963. DOI: 10.17816/KMJ2021-960.

Ирина Витальевна Заиконникова — известный советский фармаколог, заведовала кафедрой фармакологии Казанского государственного медицинского института с 1968 по 1989 г.

С самого детства Ирина была окружена лекарствами, — не потому что она часто болела, а потому что родилась в семье известного казанского фармацевта Виталия Дмитриевича Горшунова, возглавлявшего несколько крупных аптек Казани, и её детские игры были связаны с приготовлением лекарств, лечением кукол и плюшевых зверюшек.

Поэтому после окончания школы не случайно Ирина Витальевна поступила в Казанский государственный медицинский институт (КГМИ). Учёба в вузе пришлась на тяжёлые военные времена, и освоение клинических дисциплин зачастую происходило в госпиталях, при оказании помощи раненым советским солдатам.

В 1944 г. после окончания КГМИ Ирина Витальевна была распределена в аспирантуру при кафедре фармакологии. Её руководителем была доцент Мария Александровна Алуф, в то время заведовавшая кафедрой. Научные исследования на кафедре велись в двух направлениях: (1) изучение механизма действия местных анестетиков и их взаимоотношения с адреналином, (2) поиск новых лекарственных средств растительного происхождения и химического синтеза.

Темой кандидатской диссертации И.В. Заиконниковой стало «Влияние дикаина на сосуды и его взаимоотношение с адреналином». Местноанестезирующие свойства дикаина к тому времени были хорошо изучены, но действие препарата на сосуды и комбинированное применение его с адреналином не было известно. Для определения влияния препаратов на сосуды был использован способ их воздействия непосредственно на сосудистую стенку. Для этой цели применяли перфузию сосудов лапки лягушки по методике Левена и сосудов изолированного уха кролика по методике Писемского. Было изучено также действие дикаина на сердце кролика и влияние на артериальное давление кошки.

В итоге диссертационного исследования Ирины Витальевны было установлено, что дикаин в малых концентрациях расширяет сосуды, а в больших концентрациях вызывает их сужение. При этом было показано, что дикаин и адреналин могут усиливать действие друг друга, аналогично взаимоотношению новокаина с адреналином. Диссертация была успешно защищена в 1947 г. Результаты исследований Ирины Витальевны были важными для успешного применения дикаина, который использовали в то время в медицинской практике как препарат, заменяющий кокаин.

В 50-е годы прошлого столетия в Казани, впервые в Советском Союзе, было начато изучение биологической активности фосфорорганических соединений (ФОС). Эти исследования проводили как в институте органической и физической химии под руководством академика А.Е. Арбузова, так и на кафедре фармакологии КГМИ под руководством доцента М.А. Алуф. Первые соединения — смешанные эфиры алкилфосфиновых кислот, которые были синтезированы в Казанском химико-технологическом институте под руководством Александра Ивановича Разумова, — были представителями соединений антихолинэстеразного механизма действия. Наиболее активным ингибитором холинэстеразы оказался смешанный этиловый, пара-нитрофениловый эфир этилфосфиновой кислоты [1]. Итогом совместной работы химиков и фармакологов стало внедрение в практическую медицину нового лекарственного средства армина в качестве противоглаукоматозного средства (1954). Позже А.И. Разумовым и О.А. Мухачёвой синтезированы новые ряды производных эфиров диалкилфосфиновых кислот.

Большой экспериментальный материал, касающийся зависимости биологической активности соединений от их химической структуры, был проанализирован и И.В. Заиконниковой, что дало основание для создания оригинального лекарства нибуфина. Нибуфин оказался менее токсичным соединением по сравнению с армином [2]. Это было поводом для разра-

ботки инъекционной формы нибуфина. До этого ФОС применяли только местно, в основном в виде глазных капель. Нибуфин проявил себя эффективным средством для лечения послеоперационной атонии кишечника, была доказана возможность его применения как стимулятора родовой деятельности. Основные фармакологические эффекты нибуфина, как в эксперименте, так и в клинике, связывали с его антихолинэстеразным действием. При этом Ирина Витальевна высказывала идею о возможности прямого стимулирующего влияния нибуфина на тонус гладкой мускулатуры.

Итоги исследований Ирины Витальевны Заиконниковой были обобщены в докторской диссертации «Фармакологическая характеристика ряда сложных эфиров диалкилфосфиновых кислот», которую она успешно защитила в 1968 г. На кафедре фармакологии, которую она возглавила с 1968 г., сформировался сплочённый коллектив, объединённый общим интересом — поиском и разработкой новых потенциальных лекарственных препаратов. Именно в эти годы было определено стратегическое направление научных исследований кафедры фармакологии — «Изыскание, изучение и внедрение новых лекарственных средств» [3].

Контакты фармакологов с химиками стали более широкими. В институте органической и физической химии Казанского научного центра Российской академии наук Н.И. Ризположенским были синтезированы диглицидиловые эфиры фосфоновой и фосфорной кислот, противоопухолевая активность которых была установлена И.А. Студенцовой. На основании многолетних исследований онкологической группы, созданной по инициативе И.А. Студенцовой и И.В. Заиконниковой и при участии сотрудников кафедры и центральной научно-исследовательской лаборатории КГМИ, были разработаны лекарственные препараты цидифос и глицифон, препараты для лечения рака и предраковых заболеваний кожи [4, 5]. Много сил отдала Ирина Витальевна внедрению этих препаратов в практическую медицину, организации их производства в производственном объединении «Алга» (в настоящее время КПХФО «Татхимфармпрепараты»).

Изучение нейро- и психотропных свойств гидразидов фосфорилуксусной кислоты, синтезированных в Казанском химико-технологическом институте Р.И. Тарасовой, повела на кафедре Г.Ф. Ржевская. Эти исследования легли в основу внедрения нового оригинального транквилизатора фосфабензида, обладающего антиалкогольным действием [6]. Производ-

ство препарата было налажено по инициативе И.В. Заиконниковой и благодаря её контактам на Рижском фармацевтическом объединении.

Совместно с И.А. Студенцовой профессор И.В. Заиконникова была у истоков внедрения димефосфона, оригинального препарата с широким спектром биологической активности [7, 8]. Важно подчеркнуть, что препараты цидифос, глицифон, фосфабензид, димефосфон — ФОС нового типа, механизм действия которых не связан с ингибированием активности ацетилхолинэстеразы.

Исследования сотрудников кафедры фармакологии при И.В. Заиконниковой были направлены на изучение биологической активности не только ФОС. Так, дневной транквилизатор мебикар является производным бициклических бис-мочевин. Он был синтезирован в Московском научно-исследовательском институте органического синтеза им. Н.Д. Зелинского. Психотропные свойства мебикара были исследованы на кафедре И.Е. Зимаковой [9]. Препарат внедрён в медицинскую практику И.В. Заиконниковой и И.Е. Зимаковой, в настоящее время производится в КПХФО «Татхимфармпрепараты».

Исследования биологической активности ряда новых пиримидиновых производных, синтезированных В.С. Резником с сотрудниками в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, проведённые на кафедре фармакологии под руководством И.В. Заиконниковой, увенчались разработкой и внедрением нового лекарственного препарата ксимедона — стимулятора регенеративных процессов, обладающего иммуномодулирующим действием [10, 11]. Препарат также производится в настоящее время в КПХФО «Татхимфармпрепараты».

Профессор И.В. Заиконникова имела широкую известность в Советском Союзе и за его пределами как крупный учёный и талантливый организатор [12]. За разработку лекарственной формы нуклеаз, созданной коллективом сотрудников КГМИ, она была удостоена государственной премии Совета Министров СССР. Ирина Витальевна удостоена высокого звания Заслуженного деятеля РСФСР, медали имени основоположника отечественной фармакологии Н.П. Кравкова за успехи в развитии фармакологии, многочисленных благодарностей и грамот.

В настоящее время кафедра фармакологии Казанского государственного медицинского университета продолжает научные традиции, заложенные нашими выдающимися предшественниками. Среди них, безусловно, ярчайшим представителем является профессор

Ирина Витальевна Заиконникова, посвятившая всю свою жизнь созданию новых лекарств для обеспечения благополучия людей.

Участие авторов. Р.С.Г. — сбор информации, подготовка начальной версии; А.У.З. — анализ, редактирование, подготовка итоговой версии.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алуф М.А. К фармакологии армина. *Фармакол. и токсикол.* 1955; 18: 21–27. [Aluf M.A. To the pharmacology of armin. *Farmakologiya i toksikologiya.* 1955; 18: 21–27. (In Russ.)]
2. Афонская Л.С., Заиконникова И.В., Ржевская Г.Ф., Студенцова И.А. К механизму действия армина и нибуфина. *Фармакол. и токсикол.* 1963; 26: 184–189. [Afon-skaya L.S., Zaikonnikova I.V., Rzhetskaya G.F., Studentsova I.A. To the mechanism of action of armin and nibufin. *Farmakologiya i toksikologiya.* 1963; 26: 184–189. (In Russ.)]
3. Гараев Р.С. Изыскание новых лекарственных средств в рядах фосфорорганических соединений — ведущее направление научных исследований кафедры фармакологии КГМУ. *Казанский мед. ж.* 2008; 89: 585–590. [Garayev R.S. The search for new organophosphorus drugs is the leading direction of scientific research of the Department of Pharmacology of KSMU. *Kazan Medical Journal.* 2008; 89: 585–590. (In Russ.)]
4. Студенцова И.А., Гараев Р.С. Токсичность и некоторые биологические эффекты фосфорорганических эпоксидов. *Эксперим. и клин. фармакол.* 1996; 59: 31–33. [Studentsova I.A., Garayev R.S. Toxicity and some biological effects of organophosphorus epoxides. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 1996; 59: 31–33. (In Russ.)]
5. Гараев Р.С., Гильмутдинова В.Р., Залялютдинова Л.Н., Хасанов Р.Ш. Отдалённые результаты лечения больных базально-клеточным раком глицифоновой мазью. *Казанский мед. ж.* 2010; 91: 511–515. [Garayev R.S., Gilmutdinova V.R., Zalyalyutdinova L.N., Khasanov R.Sh. Long-term results of treatment of basal cell cancer with glitsifon ointment. *Kazan Medical Journal.* 2010; 91: 511–515. (In Russ.)]
6. Семина И.И., Байчурина А.З. Разработка новых потенциальных лекарственных средств с психотропной активностью среди фосфилацетогидразидов и других производных фосфорилированных карбоновых кислот — приоритетное направление казанской школы психофармакологов. *Казанский мед. ж.* 2016; 97: 148–155. [Semina I.I., Baychurina A.Z. Development of new potential drugs with psychotropic activity among phosphorylaceto-hydrazides and other phosphorylated carboxylic acids derivatives — priority area of kazan school of psychopharmacologists. *Kazan Medical Journal.* 2016; 97: 148–155. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2016-148.
7. Пикуза О.И., Заиконникова И.В., Студенцова И.А., Александрова Л.Я. Опыт применения димефосфона в комплексной терапии пневмонии у новорождённых. *Педиатрия.* 1989; (3): 39–41. [Pikuza O.I., Zaikonnikova I.V., Studentsova I.A., Aleksandrova L.Ya. Experience of using dimephosphone in the complex therapy of pneumonia in newborns. *Pediatrya.* 1989; (3): 39–41. (In Russ.)]
8. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Зиганшин А.У., Валеева И.Х. Механизм действия димефосфона. *Эксперим. и клин. фармакол.* 1992; 55: 43–45. [Ziganshina L.E., Studentsova I.A., Ziganshin A.U., Valeeva I.Kh. The mechanism of action of dimephosphone. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 1992; 55: 43–45. (In Russ.)]
9. Камбург Р.А., Заиконникова И.В. Результаты экспериментального исследования и клинического применения транквилизатора мебикар. *Фармакол. и токсикол.* 1986; 49: 89–91. [Kamburg R.A., Zaikonnikova I.V. Results of an experimental study and clinical use of the tranquilizer mebikar. *Farmakologiya i toksikologiya.* 1986; 49: 89–91. (In Russ.)]
10. Цибулькин А.П., Слабнов Ю.Д., Поздеев О.К., Черепнёв Г.В., Гараев Р.С., Исмаев Х.И. Моделирование экспрессии ключевых молекул мембран иммунокомпетентных клеток пиримидиновыми производными: обоснование системности иммунопотенцирующего эффекта. *Иммунология.* 1998; (4): 29–33. [Tsibul'kin A.P., Slabnov Yu.D., Pozdeyev O.K., Cherepnev G.V., Garayev R.S., Ismayev Kh.I. Modeling the expression of key molecules of membranes of immunocompetent cells by pyrimidine derivatives: substantiation of the systemic nature of the immunopotentiating effect. *Immunologiya.* 1998; (4): 29–33. (In Russ.)]
11. Черепнёв Г.В., Гараев Р.С., Терещенко В.Ю., Малышев К.В. Иммуномодулятор ксимедон снижает уровень индуцированных повреждений ДНК в клетках костного мозга и периферической крови: возможности иммуногенетической коррекции. *Эксперим. и клин. фармакол.* 1999; 62: 31–35. [Cherepnev G.V., Garayev R.S., Tereshchenko V.Yu., Malyshev K.V. Immunomodulator Ximedon Reduces the Level of Induced DNA Damage in Bone Marrow and Peripheral Blood Cells: Possibilities of Immunogenetic Correction. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 1999; 62: 31–35. (In Russ.)]
12. Гараев Р.С., Студенцова И.А. Памяти Ирины Витальевны Заиконниковой. *Эксперим. и клин. фармакол.* 1996; 59: 74. [Garayev R.S., Studentsova I.A. In memory of Irina Vitalievna Zaikonnikova. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 1996; 59: 74. (In Russ.)]

Виктор Васильевич Трусов — организатор эндокринологической службы Ижевска

Эдуард Вагизович Халимов, Александр Юрьевич Михайлов*,
Светлана Николаевна Стяжкина, Мария Александровна Завалина,
Светлана Ивановна Лиховских

Ижевская государственная медицинская академия,
г. Ижевск, Россия

Реферат

Статья посвящена 85-летию юбилею профессора Виктора Васильевича Трусова (1936–2012), одного из видных представителей терапевтической научной школы Ижевской государственной медицинской академии. В спектре разносторонних научных интересов и разработок профессора В.В. Трусова значимую часть составляли вопросы практической помощи пациентам с эндокринологической патологией, в том числе больным сахарным диабетом. Профессор В.В. Трусов был членом правления эндокринологов России, членом Европейской ассоциации диabetологов, членом Американской ассоциации диabetологов, занимался проблемами оптимизации помощи больным сахарным диабетом. В статье освещён диabetологический сегмент эндокринологической службы г. Ижевска по материалам эндокринологического отделения Городской клинической больницы №6. Отмечена роль профессора Трусова В.В. в организации эндокринологического центра Ижевска, а также жизнеспособность заложенных им методических установок и рекомендаций в организации помощи пациентам с сахарным диабетом. Рассмотрена организация работы эндокринологического центра, проведён анализ основных показателей заболеваемости сахарным диабетом по данным эндокринологического отделения (2017–2020). Освещено особое место кабинета диabetической стопы в работе центра. Представлены современные методы и оригинальные методики лечения такого осложнения сахарного диабета, как синдром диabetической стопы.

Ключевые слова: Виктор Васильевич Трусов, эндокринологический центр, сахарный диабет, синдром диabetической стопы.

Для цитирования: Халимов Э.В., Михайлов А.Ю., Стяжкина С.Н., Завалина М.А., Лиховских С.И. Виктор Васильевич Трусов — организатор эндокринологической службы Ижевска. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 964–968. DOI: 10.17816/KMJ2021-964.

Viktor Vasilievich Trusov — organizer of endocrinology service of Izhevsk

E.V. Khalimov, A.Yu. Mikhailov, S.N. Styazhkina, M.A. Zavalina, S.I. Likhovskikh
Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Abstract

The article is devoted to the 85th anniversary of Professor Viktor Vasilyevich Trusov (1936–2012), one of the prominent representatives of the therapeutic, scientific school of the Izhevsk State Medical Academy. In the range of diverse scientific interests and developments of Viktor Vasilyevich, a significant part was the issues of practical support to patients with endocrinological pathology, including patients with diabetes mellitus. Professor V.V. Trusov was a member of the Board of Russian Association of Endocrinologists, a member of the European Association for the Study of Diabetes, a member of the American Diabetes Association, worked on the problems of optimizing care for patients with diabetes. The article highlights the diabetology segment of the endocrinology service in Izhevsk on the materials of the endocrinological department of the State Clinical Hospital No. 6. The role of Professor Viktor Vasilyevich Trusov in the organization of the endocrinological center of Izhevsk, the viability of the methodological guidelines and recommendations laid down by him in the organization of care for patients with diabetes mellitus was noted. The organization of the work of the endocrinology center are considered. The

analysis of the main indicators of the prevalence of diabetes mellitus was carried out according to the data of the endocrinology department (2017–2020). The special place of the diabetic foot clinic in the work of the center is highlighted. Modern and original methods of management of such complications of diabetes mellitus as diabetic foot syndrome are presented.

Keywords: Viktor V. Trusov, Endocrinology Center, diabetes mellitus, diabetic foot syndrome.

For citation: Khalimov E.V., Mikhailov A.Yu., Styazhkina S.N., Zavalina M.A., Likhovskikh S.I. Viktor Vasilievich Trusov — organizer of endocrinology service of Izhevsk. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 964–968. DOI: 10.17816/KMJ2021-964.

Виктор Васильевич Трусов родился 20 апреля 1936 г. в Казани, в семье служащих. После окончания в 1959 г. Ижевского государственного медицинского института (ИЖГМИ), защиты кандидатской и докторской диссертаций профессор В.В. Трусов заведовал кафедрой внутренних болезней с курсом лучевых методов диагностики и военно-полевой терапии ИЖГМИ. Кафедре, возглавляемую В.В. Трусовым, отличал неразрывный союз творческого подхода к решению сложных научных задач успешной диагностики и лечения больных. За период работы Виктора Васильевича заведующим кафедрой подготовлено целое поколение талантливых, неравнодушных врачей и учёных, более 100 клинических ординаторов, 200 врачей-интернов.

В.В. Трусов отдавал много времени научно-общественной работе, был деканом ИЖГМИ в 1966–1969 гг., проректором по учебной работе в 1971–1975 гг. и научной работе в 1975–1987 гг. В нём наилучшим образом сочетались способности врача-практика, учёного-исследователя, преподавателя высшей школы и организатора здравоохранения.

При активном применении организаторских, клинических способностей профессора в Удмуртской Республике (УР) была организована радиологическая служба, усовершенствована эндокринологическая помощь населению [1].

Более 30 лет профессор В.В. Трусов являлся председателем ассоциации врачей-эндокринологов Удмуртии, был избран членом правления ассоциации эндокринологов России, членом Европейской ассоциации диабетологов и Американской ассоциации диабетологов. С 1998 г. был главным эндокринологом Министерства здравоохранения УР. Под его руководством в 1997 г. была разработана Республиканская программа «Сахарный диабет» [2].

Профессор внёс значимый вклад в развитие науки. Его интересы были многогранны, он является автором 900 научных работ, опубликованных, в том числе, и за рубежом, 12 монографий, 5 учебных пособий. Научный вклад В.В. Трусова закреплён 15 авторскими свидетельствами и патентами, большим количеством рационализаторских предложений, 65 методи-

ческими рекомендациями для практического здравоохранения [3].

Профессор В.В. Трусов активно занимался подготовкой научных кадров. Под его научным руководством и при консультативной помощи выполнено и защищено 10 докторских и 42 кандидатских диссертации. В течение 15 лет Виктор Васильевич был председателем диссертационного совета Ижевской государственной медицинской академии (ИЖГМА).

Ответственный и отзывчивый человек, блестящий учёный, настоящий коллега, В.В. Трусов остаётся ориентиром в деятельности сотрудников ИЖГМА, примером в научно-преподавательской деятельности. Необходимость научного поиска новых методов диагностики и лечения пациентов — отличительная черта врача клинициста, нужно соответствовать научно-практическим требованиям времени — этот принцип В.В. Трусов заложил в работе созданной научной школы.

Одна из заслуг В.В. Трусова — открытие эндокринологической службы УР и создание городского эндокринологического центра на базе медико-санитарной части «Ижмаш», в настоящее время Городская клиническая больница №6 (ГКБ №6). В.В. Трусов в 1992 г. под руководством главного диабетолога Минздрава РФ, доктора медицинских наук, профессора А.С. Аметова выступил организатором Ижевского диабетологического центра, который вошёл составной частью в сеть Международной программы «ДИАБЕТ», объединившую 20 городов России.

До создания городского эндокринологического центра лечение пациентов с сахарным диабетом (СД) осуществляли как врачи-эндокринологи, присутствующие не во всех лечебных учреждениях города, так и терапевты в структуре общетерапевтического приёма. При создании центра была заложена основа Регионального регистра больных СД УР. Врачи Удмуртии получили возможность широко ознакомиться с мировыми достижениями по профилактике, диагностике и лечению СД и его осложнений. Появилась возможность проводить обучающие семинары с приглашением ведущих эндокри-

Таблица 1. Количество пациентов с сахарным диабетом (СД), состоящих на учёте в эндокринологическом центре г. Ижевска в 2018–2020 гг.

Годы	СД 1-го типа		СД 2-го типа		Всего	Доля среди обслуживаемого населения, %
	Всего на учёте	Впервые выявлено	Всего на учёте	Впервые выявлено		
2018	264	13	5431	346	5695	4,8
2019	267	13	5464	139	5731	4,9
2020	274	7	5162	198	5436	4,6

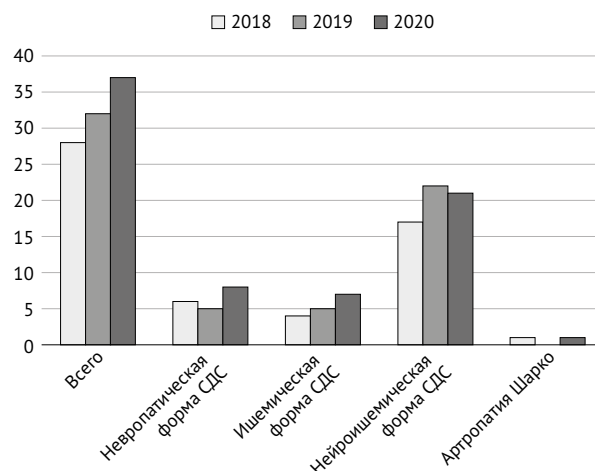
нологов РФ. Сохраняются заложенные В.В. Трусовым принципы работы эндокринологической службы: профилактические мероприятия, раннее выявление СД, диспансерное наблюдение, оценка реабилитационного потенциала пациентов с СД, применение современных методов лечения пациентов с СД.

Известно, что диагностируют лишь 54% (Дедов В.И., 2019) случаев СД 2-го типа. На диспансерном учёте с СД в эндокринологическом центре состоит $4,6 \pm 0,1\%$ обслуживаемого населения, что выше средних цифр по УР (3,4%) на 1,2% и РФ (3,06%) на 1,54% [4]. Показатели свидетельствуют о хорошей диагностической системе эндокринологической службы.

Данные по учёту больных с СД отражены в табл. 1.

В эндокринологическом центре продолжает работать основанная В.В. Трусовым «Школа сахарного диабета». В школе пациентам с СД, в основном 2-го типа, путём микролекций, обучающих игр рассказывают о причине СД, основных изменениях, происходящих в организме, особенностях питания и режиме дня. Проводят практические занятия по использованию глюкометра, технике инсулинотерапии, освещают осложнения СД, в том числе и развитие синдрома диабетической стопы (СДС). Из вновь выявленных пациентов с СД 2-го типа в течение 2015–2020 гг. $85 \pm 4\%$ прослушали обучающий курс.

В.В. Трусов успешно занимался вопросами диагностики лечения и профилактики такого грозного осложнения СД, как СДС, им был разработан диагностически-лечебный алгоритм лечения пациентов с СДС. Несмотря на успехи лечения, прогноз выживания пациентов с СДС значительно хуже, чем у онкологических больных [2, 5, 6]. В РФ СДС зафиксирован у 0,15–10,3% пациентов с СД в зависимости от региона. Из них невропатическая форма с трофической язвой — у 41,6%, стопа Шарко — у 7,4%, нейроишемическая форма — у 32,4%, ишемическая форма — у 18,5% [5]. В УР на 2020 г. зарегистрирован 291 пациент с СДС, или

**Рис. 1.** Структура пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) Городской клинической больницы №6 г. Ижевска в 2018–2020 гг.

0,6% пациентов с СД. Из них невропатическая форма (трофическая язва) — у 59 (20,3%), стопа Шарко — у 10 (3,4%), ишемическая форма — у 51 (17,5%), нейроишемическая — у 171 (58,6%).

По инициативе В.В. Трусова с 2009 г. в составе эндокринологического центра функционирует кабинет «диабетическая стопа», где обслуживают жителей г. Ижевска и Удмуртии. В течение года в кабинете осуществляют 1500–1600 осмотров пациентов с СД. Осмотр пациентов с впервые диагностированным СД 2-го типа достигает 90–92%. Структура пациентов с СДС, состоящих на учёте в кабинете диабетической стопы, отражена на рис. 1.

В структуре больных СДС в УР отмечено меньшее количество пациентов с невропатической формой СДС (21,6%), чем в РФ (41,6%), большее количество с нейроишемической формой СДС (56,8%), чем в РФ (32,4%). Исходом неблагоприятного течения СДС с развитием обширных некротических осложнений, остеомиелита костей стопы и голени, невозможностью выполнения ревазуляризирующих операций становится ампутация конечности на разных уровнях. Данные о выполнении ампутаций у пациентов ГКБ №6 с наличием СДС приведены в табл. 2.

Таблица 2. Структура операций ампутации нижних конечностей по поводу синдрома диабетической стопы по данным эндокринологического центра г. Ижевска в 2018–2020 гг.

Год	Ампутаций всего	Малые	Подколенные	Надколенные	Доля среди больных СД, %	Доля среди пациентов с СДС, %
2018	4	2	1	1	0,1	14,0
2019	4	4	1	—	0,07	12,5
2020	7	3	2	2	0,15	18,9

Примечание: СД — сахарный диабет; СДС — синдром диабетической стопы.

В РФ количество ампутаций при СД 2-го типа составляет 0,1% количества пациентов с СД, из них 45,5% высоких ампутаций; аналогичные показатели и в УР.

В кабинете «Диабетическая стопа» эндокринологического центра проводят диагностику диабетической дистальной полиневропатии. Оценивают вибрационную (с помощью биотезиометра), температурную, тактильную, проприоцептивную чувствительность. В диагностике используют шкалу симптомов невропатии, визуально-аналоговую шкалу, опросник D4. Осуществляют подиатрическую обработку, назначают курсы фармакологического профилактического лечения. Пациентам, состоящим на диспансерном учёте, осмотры назначают не реже 2 раз в год. При наличии артропатии Шарко в активную стадию осуществляют разгрузку конечности с помощью индивидуально подобранного ортеза, в неактивную решают вопрос об изготовлении сложной ортопедической обуви. Больных, нуждающихся в оперативной реваскуляризации, направляют в отделение ангиорентгенохирургии.

Сохраняя заложенный В.В. Трусовым научный потенциал совершенствования помощи пациентам, в кабинете используют оригинальные методики лечения, на которые есть патенты РФ. К примеру, применение кинезиотейпирования в лечении дистальной диабетической сенсомоторной невропатии (рационализаторское предложение ФГБОУ ВО ИГМА МЗ РФ №05.19 2019 г.) [7]. Метод применяют в смешанной мышечно-лимфатической методике с продолжительностью фиксации до 5–7 дней. Он позволяет уменьшить сенсорные проявления невропатии, увеличить дистанцию безболевой ходьбы.

При кинезиотейпировании отмечено улучшение вибрационной и тактильной чувствительности на 10,1±1,5%, по данным Мичиганского скринингового теста физикальные данные у пациентов с СДС оптимизируются на 37,5±9,5%. Положительный эффект тейпирования сохраняется до 2–3 мес.

В комплексном лечении пациентов с СДС с язвенными дефектами используют стимулирующие регенерацию аутофакторы (аутоплазма, обогащённая тромбоцитами, аутофибрoneктин). У пациентов забирают аутокровь до 15,0–20,0 мл, производят её центрифугирование с изготовлением аутоплазменного тромбоцитарного концентрата по оригинальной методике с добавлением в препарат «Биосуллина Р» (патент РФ №2695706) [8]. Материал наносят на язвенную поверхность на 2–3 дня, курс лечения включает 5–7 процедур. Полная эпителизация язвенного дефекта отмечена в 47,5±9,9% случаев лечения, уменьшение размеров язв более 50% первоначальной площади — в 21,4±3,5% случаев. Способ не имеет противопоказаний, позволяет сократить сроки лечения пациентов на 22,5–30,0%.

В кабинете успешно применяют методику стимуляции регенерации язвенного дефекта путём нанесения аутофибрoneктин с аутокератиноцитами на язвенную поверхность при невропатических и нейроишемических вариантах СДС [9]. Методика не требует дополнительного оборудования, успешна в лечении язвенных дефектов различной площади. У пациентов из аутокрови по оригинальной методике получали аутофибрoneктин, осуществляли забор аутокератиноцитов методом кожной экскорации, полученные стимулирующие аутофакторы наносили на предварительно обработанную язвенную поверхность. Перевязки осуществлялись через 1–2 дня, на курс лечения до 5–6 перевязок. Данная методика позволяет уже к 9,0±1,5 сут осуществить активную регенерацию по данным цитогамм. Методика позволяет в 81,1±9,7% случаев добиться эпителизации или уменьшения до 30% исходной площади язвы при СДС.

Заключение. Основные принципы практической и научной диабетологии, внедрённые профессором В.В. Трусовым, — следование принципам отечественной профилактической медицины, активная профилактическая направленность, реабилитационная работа

с пациентами, постоянный научный поиск методов лечения пациентов с СД и его осложнениями, такими как СДС. Они позволяют оказывать квалифицированную помощь пациентам с СД в г. Ижевске. Кабинет диабетической стопы эндокринологического центра позволяет осуществлять профилактику и лечение язвенно-некротических процессов. В планах кабинета «диабетическая стопа» — разработка и внедрение новых методик лечения пациентов с СДС, использование методов непрямого реваскуляризации при нейроишемических формах, применение иммобилизующей разгрузочной повязки по технологии TOTAL CONTACT CAST при артропатии Шарко, улучшение диспансеризации пациентов с СДС.

Участие авторов. Э.В.Х. выдвинул концепцию работы, осуществлял администрирование проекта; А.Ю.М. — написание текста, обзор литературы, лечение и диагностические исследования пациентов в кабинете диабетической стопы; С.Н.С. — анализ полученных данных, разработка дизайна исследования; М.А.З. и С.И.Л. — проведение исследования, получение и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Памяти Виктора Васильевича Трусова. *Сахарный диабет*. 2012; (4): 136–137. [In memoriam: Viktor V. Trusov. *Sakharnyy diabet*. 2012; (4): 136–137. (In Russ.)] DOI: 10.14341/2072-0351-5554.
2. Стяжкина С.Н., Климентов М.Н., Леднева А.В., Мейтис В.В., Варганов М.В., Акимов А.А. *Современные аспекты хирургической эндокринологии*. 2016; 221–224. [Styazhkina S.N., Klimentov M.N., Ledneva A.V., Meitis V.V., Varganov M.V., Akimov A.A. *Sovremennye aspekty khirurgicheskoy endokrinologii*. (Modern aspects of surgical endocrinology.) 2016; 221–224. (In Russ.)]
3. Кирьянов Н.А. Трусов Виктор Васильевич. *Успехи соврем. естествознания*. 2011; (6): 107–108. [Kir'yanov N.A. Trusov Viktor Vasilievich. *Uspekhi sovremenno-go estestvoznaniya*. 2011; (6): 107–108. (In Russ.)]
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет Российской Федерации: распространённость, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2018; 21 (3): 144–159. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Sakharnyy diabet*. 2018; 21 (3): 144–159. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM9686.
5. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В., Серков А.А., Егорова Д.Н., Артёмова Е.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018; 21 (3): 170–177. [Galstyan G.R., Vikulova O.K., Isakov M.A., Zheleznyakova A.V., Serkov A.A., Egorova D.N., Artemova E.V., Shestakova M.V., Dedov I.I. Trends in the epidemiology of diabetic foot and lower limb amputations in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Sakharnyy diabet*. 2018; 21 (3): 170–177. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM9688.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (S1): 1–144. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Sakharnyy diabet*. 2019; 22 (S1): 1–144. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM22S1.
7. Стяжкина С.Н., Михайлов А.Ю., Завалина М.А., Лиховских С.И. Кинезиотейпирование в комплексном лечении пациентов с диабетической полинейропатией нижних конечностей, профилактике синдрома диабетической стопы. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2019; (6): 164. [Styazhkina S.N., Mikhaylov A.Yu., Zavalina M.A., Likhovskikh S.I. Kinesiotaping in a complex treatment of patients with diabetic polyneuropathy of lower limbs, prevention of diabetic foot syndrome. *Modern problems of science and education*. 2019; (6): 164. (In Russ.)]
8. Иванова Л.М., Халимов Э.В., Стяжкина С.Н., Михайлов А.Ю., Соловьёв А.А. Тромбоцитарный концентрат как компонент лечения трофических язв нижних конечностей. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2017; 10 (3): 7–10. [Ivanova L.M., Khalimov E.V., Styazhkina S.N., Mikhailov A.Yu., Solovyov A.A. Platelet concentrate as a component of the treatment of trophic ulcers of the lower extremities. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2017; 10 (3): 7–10. (In Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).7-10.
9. Михайлов А.Ю., Проничев В.В., Соловьёв А.А., Стяжкина С.Н., Черненко М.Л., Леднева А.В. Эффективность применения стимулирующих аутофакторов для регенерации местных воспалительных и язвенных процессов. *Пермский мед. ж.* 2014; 33 (5): 58–64. [Mikhailov A.Yu., Pronichev V.V., Soloviev A.A., Styazhkina S.N., Chernenkova M.L., Ledneva A.V. Efficiency of using stimulating autofactors for regeneration of local inflammatory and ulcerous processes. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 33 (5): 58–64. (In Russ.)] DOI: 10.17816/pmj31558-64.

Профессор Чарльз Хойл



Печальная весть пришла из Великобритании — на 67-м году жизни скончался от осложнений, связанных с коронавирусной инфекцией, заместитель главного редактора «Казанского медицинского журнала», доктор наук, профессор Чарльз Хойл (Dr. Charles H. V. Hoyle).

Доктор Чарльз Хойл был известным в мире нейрофизиологом, нейрофармакологом, нейроанатомом. Степень бакалавра он получил в Колледже Королевы Елизаветы (Queen Elizabeth College) в Лондоне в 1982 г., а уже в 1986 г. защитил диссертацию на степень PhD в Королевском Колледже Лондона (University College London) под руководством профессора Джеффри Бернстока (Geoffrey Burnstock) — родоначальника теории и признанного лидера в исследовании пуриновых рецепторов.

Исследования доктора Хойла касались изучения фармакологической активности пуринов у беспозвоночных. Результаты его исследований различных тканей множества живых существ позволили ему сформулировать вывод о наличии рецепторов пуринов у самых примитивных животных и, с эволюционной точки зрения, поддержать гипотезу профессора Бернстока о том, что аденинтрифосфат (АТФ) является одной из самых ранних сигнальных молекул в эволюции живых организмов внеклеточных.

Последующие работы доктора Хойла касались динуклеотидов аденина и их роли в физиологических и патологических сигнальных системах, как отдельно, так и в сочетании с другими сигнальными молекулами. Его исследования были направлены на выявление эффектов АТФ и динуклеотидов как нейротрансмиттеров, высвобождаемых периферическими или

центральными нервами, установлению типа рецептора, на который они действуют, фармакологического профиля этих рецепторов, ферментативного распада динуклеотидов. Результаты своих исследований доктор Хойл опубликовал в 3 монографиях и 12 главах книг, он является автором более 100 статей в ведущих журналах мира, его индекс Хирша (Scopus) составляет 35.

Эти сухие факты его биографии я хочу дополнить собственными впечатлениями от встреч с Чарльзом Хойлом. Мы с ним познакомились в Лондоне, в лаборатории профессора Бернстока в 1992 г., когда началась моя первая в жизни зарубежная научная командировка. Сначала он относился ко мне достаточно прохладно, но очень быстро в совместных научных и околонаучных беседах у нас возникла взаимная симпатия. Он был старше меня по годам и опытнее в науке, в вопросах научных взаимоотношений, публикаций. Мой английский был тогда очень далёк от совершенства, он поддерживал меня в его изучении, помогал мне преодолевать страх при разговоре, устранял «ляпы» в написании первых статей. Сам Чарльз интересовался русским языком, пытался всегда вставлять несколько выученных им русских слов и фраз в наше общение.

Решающим в возникновении нашей с ним многолетней последующей дружбы стал визит к его родителям в Ливерпуль. Я, как и все мои сверстники в то время, был «фанатом» Битлз, и когда узнал, что Чарльз родом из Ливерпуля и там живут его родители, попросил его как-нибудь взять меня с собой на родину битлов. Сам он к моему большому удивлению не был осо-

бым поклонником Битлз, но ему нравился мой интерес к его родному городу. В Ливерпуле мы посетили с ним всё, что касалось Битлз, — клуб Каверн, Пенни Лейн, Струубери Филдс и многое другое. Это было здорово, но из той поездки я часто вспоминаю другое — историю про сыры и грибы, которая случилась в доме у родителей Чарльза.

В первый вечер после очень вкусного ужина мама Чарльза принесла тарелку с несколькими сортами сыра. Папа Чарльза спросил меня — какой я сыр предпочитаю после еды, на что я ему честно ответил, что не имею никаких предпочтений, поскольку в моей стране (это 1992 г.) у нас на столе обычно бывает только два варианта — есть сыр или нет сыра. Папа Чарльза улыбнулся и ничего не сказал. Мой час настал на следующий день, когда они меня угощали грибным супом, и я спросил, из каких грибов приготовлен этот суп. Папа Чарльза удивлённо ответил, что грибы есть грибы, у них нет вариантов (имея в виду шампиньоны). Нет, сказал я, я знаю 10–15 видов съедобных грибов и могу

их отличать друг от друга. Тут он задумался, а потом рассмеялся и сказал: один-один, ничья!

В последующем Чарльз стал большим другом нашей семьи, мы неоднократно бывали у него в гостях, вместе ходили на школьные представления нашего сына, но, к сожалению, нам так и не удалось его вытащить к нам, в Россию, на дачу, о которой он хорошо знал из наших рассказов и видеороликов. Всё думалось: потом, успеем, наступят лучшие времена... Лучшие времена не наступили, а пандемия окончательно испортила жизнь. Чарльз до последних дней поддерживал меня во всём, что касается «Казанского медицинского журнала» и Кокрейн Россия. Я и моя семья всегда благодарны ему за это.

В эти дни мне и всей моей семье очень больно и печально — научный мир потерял талантливого учёного, а я потерял очень близкого мне человека, доброго верного друга, редкого, уникального джентльмена в том понятии, которое всё больше теряет современное общество.

А.У. Зиганшин

Professor Charles H.V. Hoyle

Sad news came from Great Britain — at the age of 66, the Deputy Editor-in-Chief of Kazan Medical Journal, Doctor of Science, Professor Dr. Charles H.V. Hoyle, died from complications associated with the COVID-19 coronavirus infection.

Dr. Charles H.V. Hoyle was a world-renowned neurophysiologist, neuropharmacologist, neuro-anatomist. He received his bachelor's degree from Queen Elizabeth College in London in 1982, and already in 1986 he defended his PhD thesis at King's College London (University College London) under the supervision of Professor Geoffrey Burnstock — the founder of the theory and a recognised leader in purine research.

Dr. Charles H.V. Hoyle's research was dedicated to investigating pharmacological properties of purines in invertebrates. The results of his research conducted in numerous organs from various species allowed him to formulate an important conclusion about the presence of purine receptors in the most primitive animals, and from an evolutionary point of view, to support the hypothesis that ATP is one of the earliest extracellular signalling molecules in the evolution of living organisms.

Dr. Hoyle's subsequent work dealt with adenine dinucleotides and their role in physiological and pathological signalling systems, either alone or in

combination with other signalling molecules. His research was aimed at identifying the effects of ATP and dinucleotides as neurotransmitters released by peripheral or central nerves, establishing the type of receptors they act on, the pharmacological profile of these receptors, and enzymatic degradation of dinucleotides. Dr. Hoyle published the results of his research in 3 monographs and 12 book chapters, he is the author of more than 100 articles in the world's leading journals, his Hirsch index (Scopus) is 35.

I want to add to these dry facts of his biography my personal memories of Charles. I met him in London, in the laboratory of Professor Burnstock in 1992 at the start of my first foreign research trip. At first, he treated me rather coolly, but very quickly, in joint scientific and near-scientific conversations, we developed great mutual sympathy. He was a bit older and much more experienced in research, particularly in matters of scientific networking and publications. My English at the time was far from perfect and he supported me in learning the language, helped me overcome my shyness when speaking, and helped avoid unintentional errors in writing my first manuscripts. Charles himself was interested in the Russian language, he always tried to insert into our conversations a few Russian words and phrases he had learned.

A visit to his parents in Liverpool became the decisive event for cementing our life-long friendship. I, like all my peers at the time, was a fan of the Beatles, and when I found out that Charles was from Liverpool and his parents lived there, I asked him to somehow arrange a trip for me to the homeland of the Beatles. Much to my surprise, he himself was not a particular fan of Beatles, but he liked my interest in his hometown. In Liverpool, we visited with him every single place related to the Beatles — the Cavern Club, Penny Lane, Strawberry Fields and much more. It was a fantastic trip, but from that trip I often remember something else — a story about cheeses and mushrooms that happened in the home of Charles' parents.

On the first evening, after a delicious dinner, Charles's mother served a plate of various types of cheese. Charles's father asked me what kind of cheese I prefer eating after a meal, to which I honestly replied that I have no preferences, since in my country (this was 1992) we usually had only two options on the table — whether there was cheese or there was none. Charles's father smiled quietly and said nothing. My hour came the next day, when they treated me to mushroom soup, and I asked what kind of mushrooms this soup was made from. Charles's father replied in surprise that

mushrooms were mushrooms, there were no different varieties. No, said I, in Russia we know at least 10–15 species of edible mushrooms and can tell them apart. He thought for a moment, then laughed and said: one-one, it's a draw!

Since then, Charles became a great friend of our family, we repeatedly visited with him, he joined us for school performances of our son in London, but, unfortunately, we did not succeed in getting him to travel to Russia, to our dacha, which he knew a lot about from our stories and videos. We thought that everything will happen later, we will have time, better times will come ... Better times did not come, and the COVID-19 pandemic has completely ruined life. Till his very last days, Charles supported me in everything regarding "Kazan Medical Journal", and Cochrane Russia. I and my family will always be grateful to him for this.

These days are very bitter, painful and sad for me personally and my family. The scientific and academic establishments lost a gifted scientist, and I have lost my very close faithful friend, a rare, unique gentleman in the most classical understanding of this word, which the modern society is losing increasingly...

Ayrat U. Ziganshin

Уважаемые читатели «Казанского медицинского журнала»!

В соответствии с договором между «Казанским медицинским журналом» и Кокрейновской библиотекой (Cochrane Library) мы продолжаем публикацию переводов на русский язык резюме на простом языке (Plain Language Summaries) систематических обзоров, опубликованных в базе Кокрейновской библиотеки. Переводы на русский язык подготовлены в Координационном центре Кокрейн Россия. Оригинальные версии резюме на английском языке этих и других Кокрейновских обзоров, а также их переводы на русский язык заинтересованные читатели смогут найти в открытом доступе на сайтах www.cochrane.org и www.russia.cochrane.org/ru.

Восприятие и опыт медицинских работников при общении с пожилыми людьми по поводу вакцинации

Цель этого систематического обзора — исследовать восприятие и опыт медицинских работников при общении с пожилыми людьми по поводу вакцинации. Мы провели поиск и анализ соответствующих качественных исследований и включили 11 исследований.

Ключевая информация. Мы нашли немного исследований, в которых рассматривают восприятие и опыт медицинских работников при общении с пожилыми людьми по поводу вакцинации. Найденные нами исследования показали, что медицинские работники различаются между собой в том, что они считают целью коммуникаций о вакцинах и роли пожилых людей в принятии решений о вакцинации. На основании полученных результатов мы разработали набор вопросов, которые помогут руководителям программ при планировании или реализации стратегий коммуникации между медицинскими работниками и пожилыми людьми по вопросам вакцинации.

Что было изучено в этом обзоре? Имеются вакцины, которые могут предотвратить инфекционные заболевания у пожилых, в том числе против сезонного гриппа, пневмококковых заболеваний, опоясывающего герпеса (лишай) и COVID-19. Однако пожилые люди не всегда используют имеющиеся вакцины.

Общение с медицинскими работниками может сыграть важную роль в принятии пожилыми людьми решения о вакцинации. Чтобы помочь принять обоснованное решение о вакцинации, медицинские работники должны уметь определить пробелы в знаниях, потребности и проблемы пожилого человека. Они также должны иметь возможность поделиться и обсудить информацию о риске заболевания человека и тяжести заболевания, об эффективности и безопасности вакцины, а также практическую информацию о том, как человек может получить доступ к вакцинам. Поэтому медицинским работникам

необходимы хорошие навыки общения (коммуникаций), и они должны активно держаться в курсе последних доказательств. Понимание их восприятия и опыта общения по вопросам вакцинации может помочь нам в обучении и поддержке медицинских работников и разработке хороших стратегий общения (коммуникаций).

Каковы основные результаты этого обзора? В наш обзор включено 11 исследований. Все исследования были проведены в странах с высоким уровнем дохода. Исследования касались врачей, медсестёр, фармацевтов и других лиц, работающих в больницах, клиниках, аптеках и домах престарелых. Медицинские работники обсуждали различные виды вакцин, включая вакцины против гриппа, пневмококковой инфекции и опоясывающего герпеса (лишай). Обзор был проведён до появления вакцин против COVID-19.

Мы понизили нашу уверенность в некоторых результатах с высокой до умеренной, низкой или очень низкой. Одной из причин этого является то, что некоторые выводы были основаны на малом объёме данных. Другая причина заключалась в том, что результаты были основаны на исследованиях, проведённых лишь в нескольких странах, что не позволяет нам судить о релевантности этих выводов для других условий.

Медицинские работники сообщили, что пожилые люди спрашивали о вакцинации по-разному, начиная от полного отсутствия вопросов о вакцинах и заканчивая большой потребностью в информации (высокая степень уверенности в этом результате). Когда обсуждалась тема вакцинации, медицинские работники говорили о недостатке информации, наличии дезинформации, страхов и опасений по поводу вакцин среди пожилых людей (умеренная уверенность).

То, как медицинские работники обсуждали вакцины с пожилыми людьми, было связано с тем, что они видели целью своего взаимо-

действия по вопросам вакцинации. Медицинские работники различались между собой в своих представлениях об этой цели и о своей собственной роли и роли пожилых людей в принятии решений о вакцинации. Некоторые медицинские работники считали важным предоставлять информацию, но подчёркивали право и ответственность пожилых людей принимать решения самостоятельно. Другие использовали информацию, чтобы убедить и уговорить пожилых людей сделать прививку, чтобы повысить «комплаенс» (степень, в которой человек правильно следует советам по охране здоровья) и «улучшить» показатели вакцинации, а в некоторых случаях для получения финансовой выгоды. Другие медицинские работники подбирали свой подход в зависимости от того, что, по их мнению, было нужно или хотелось пожилому человеку (умеренная уверенность).

Медицинские работники считали, что на решения пожилых людей могут влиять несколько факторов, включая характер взаимоотношений между медицинским работником и пациентом,

статус медицинского работника и степень, в которой медицинские работники подают пример (низкая уверенность).

Наш обзор также выявил факторы, которые, вероятно, влияют на то, как происходит общение между медицинскими работниками и пожилыми людьми. Они включали вопросы, связанные с мнениями и опытом медицинских работников относительно рассматриваемых заболеваний и вакцин, а также их мнениями и опытом организационного и практического внедрения служб вакцинации.

Насколько актуален этот обзор? Мы провели поиск среди исследований, опубликованных по 21 мая 2020 г.

Обзор следует цитировать таким образом:

Glenton C, Carlsen B, Lewin S, Wennekes MD, Winje BA, Eilers R. Healthcare workers' perceptions and experiences of communicating with people over 50 years of age about vaccination: a qualitative evidence synthesis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021. Issue 7. Art. No.: CD013706. DOI: 10.1002/14651858.CD013706.pub2. Accessed 19 November 2021.

Какие факторы влияют на взгляды и практику родителей в отношении плановых детских прививок (вакцинации)?

Цель обзора. Целью этого Кокрейновского синтеза (обобщения) качественных данных было изучение факторов, влияющих на взгляды и действия (практику) родителей в отношении плановых детских прививок. Для этого мы искали и анализировали качественные исследования взглядов, опыта и практики родителей, использовавшие методологию оценки качественных данных.

Это обобщение дополняет другие Кокрейновские обзоры, в которых оценён эффект стратегий, направленных на улучшение охвата детей вакцинацией.

Ключевые сообщения. На взгляды и практику вакцинации родителей влияет множество факторов, включая те, которые связаны с индивидуальным восприятием, социальными отношениями и более широким контекстом, в котором живут родители. Когда родители принимают решение о вакцинации своих детей, они часто сообщают не только о том, что они думают о вакцинах, но и о том, кто они, что они ценят и как себя идентифицируют.

Что было изучено в этом обзоре? Вакцинация детей (детские прививки) — один из самых эффективных способов предотвращения серьёзных заболеваний и смертей детей. Однако во

всём мире многие дети не получают все рекомендованные прививки. Существует несколько возможных причин этого. Вакцины могут быть недоступны, или родители могут испытывать трудности с доступом к службам вакцинации. Некоторые родители могут не принимать имеющиеся вакцины и службы вакцинации.

Наше понимание того, что влияет на взгляды и практику родителей в отношении вакцинации детей и почему некоторые родители могут не принимать вакцины для своих детей, всё ещё ограничено. Исследования качественных данных изучают, как люди воспринимают и чувствуют окружающий их мир, и поэтому хорошо подходят для изучения этих вопросов.

Каковы основные результаты этого обзора? В наш анализ мы включили 27 исследований. Исследования были проведены в Африке, Северной и Южной Америке, Юго-Восточной Азии, Европе и западной части Тихого океана и включали городские и сельские условия, а также условия с высоким, средним и низким уровнем дохода.

Было обнаружено множество комплексных факторов, влияющих на взгляды и практику вакцинации родителей, которые мы разделили на четыре темы.

Во-первых, на понимание (идеи) и действия (практику) вакцинации родителей могут влиять их более широкие представления и практика, касающиеся здоровья и болезни в целом, и конкретно в отношении их детей, а также их восприятие вакцинации в этом контексте. Во-вторых, на идеи и практику вакцинации многих родителей повлияли идеи и практика вакцинации людей, с которыми они общаются. В то же время, общие идеи и практика вакцинации помогли некоторым родителям установить социальные связи, которые в свою очередь укрепили их взгляды и практику по вакцинации. В-третьих, на идеи и практику вакцинации родителей могут влиять более широкие политические вопросы и проблемы, в частности их доверие (или недоверие) к тем, кто связан с программами вакцинации. Наконец, на идеи и практику вакцинации родителей могут повлиять их доступ к службам вакцинации и опыт их использования, а также их медицинские работники.

Мы разработали две концепции для понимания возможных путей сниженного принятия вакцинации (прививок) детей.

Первая концепция, «неолиберальная логика», предполагает, что многие родители, особенно из стран с высоким уровнем дохода, понимали решения о здоровье и здравоохранении как вопросы индивидуального риска, выбора и ответственности. Некоторые родители считали, что это понимание противоречит (находится в конфликте) программам вакцинации, которые дела-

ют акцент на общем риске и здоровье населения в целом. Это конфликтное восприятие привело к тому, что некоторые родители были менее благосклонны к вакцинации своих детей.

Вторая концепция, «социальная изоляция», предполагает, что некоторые родители, особенно из стран с низким и средним уровнем доходов, меньше принимали вакцинацию детей из-за своего опыта социального исключения. Социальное исключение может подорвать доверительные отношения между правительством и обществом, породить чувство изоляции и обиды, а также привести к демотивации перед лицом государственных служб низкого качества и недостаточной доступности. Эти факторы в свою очередь привели к тому, что некоторые социально изолированные родители не доверяют вакцинации, отказываются от неё, что становится формой сопротивления или способа добиться перемен, или избегают вакцинации из-за затрат времени, финансовых затрат и стресса, который она вызывает.

Насколько актуален этот обзор? Мы провели поиск исследований, опубликованных до 3 июня 2020 г.

Обзор следует цитировать таким образом:

Cooper S, Schmidt B-M, Sambala EZ, Swartz A, Colvin CJ, Leon N, Wiysonge CS. Factors that influence parents' and informal caregivers' views and practices regarding routine childhood vaccination: a qualitative evidence synthesis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021. Issue 10. Art. No.: CD013265. DOI: 10.1002/14651858.CD013265.pub2. Accessed 19 November 2021.

- Абаленихина Ю.В. 3, 277
 Абдалов А.О. 4, 446
 Абдрахманов Р.М. 2, 238; 4, 551
 Абдулаева Э.А. 2, 228
 Абдулганиева Г.Р. 6, 902
 Абдуллаева Ш.М. 2, 141
 Абдулхаков С.Р. 4, 518
 Абдурахманова З.М. 4, 479
 Аглиуллин Д.Р. 2, 228
 Аглиуллина С.Т. 2, 228
 Акопов А.Л. 3, 381
 Акрамов Н.Р. 2, 216
 Александрова Л.Г. 4, 557
 Александрова Э.Г. 4, 459
 Алиева Г.Р. 4, 528
 Алиева М.Б. 6, 877
 Альбицкий В.Ю. 2, 258; 3, 395
 Амиров А.Н. 2, 228
 Андреичева Е.Н. 6, 934
 Андрианова И.А. 2, 141
 Анисимов А.А. 4, 557
 Анисимов А.Е. 5, 694
 Арендательев И.Г. 6, 946
 Архипов Г.С. 6, 821; 6, 887
 Архипова Е.И. 6, 821; 6, 887
 Асел Ж. 4, 439
 Аухадиева А.М. 3, 313
 Ахмад Е.С. 6, 923
 Ахметзянов Ф.Ш. 1, 100; 2, 234; 3, 335; 6, 902
 Ахметова А.Р. 4, 537
 Ахунова С.Ю. 5, 597
 Ащина Л.А. 3, 307
 Аюпова Ф.С. 1, 92
 Аяганов Д.Н. 6, 877
 Бадранова Р.Ш. 1, 47
 Базарный В.В. 5, 636
 Базира К. 4, 439
 Байбурина Г.А. 1, 19
 Байчурина А.З. 5, 654
 Баранов А.А. 2, 258
 Баранов А.В. 2, 192
 Баранова И.А. 2, 192
 Баранова Н.И. 3, 307
 Барбараш О.Л. 5, 736
 Бегичева Е.В. 5, 654
 Безрукова А.А. 3, 355
 Белов В.С. 6, 843
 Берман А.М. 6, 893
 Бессемельцев С.С. 5, 621
 Блашкова С.Л. 3, 322
 Блашкова Ю.В. 3, 322
 Бобров И.П. 4, 494; 5, 642
 Богданов С.Н. 1, 6
 Богданова А.Р. 5, 606
 Бодров А.А. 1, 6
 Бодрова Н.Н. 5, 621
 Божков И.А. 5, 726
 Бойчук С.В. 3, 313; 4, 501
 Бородулин В.И. 3, 395
 Бочкарёв П.А. 1, 110
 Бояринов Г.А. 3, 362
 Бруттан Ю.В. 6, 843
 Буйкин С.В. 6, 821
 Булашова О.В. 3, 293; 4, 510
 Бурмистров М.В. 1, 74
 Вадаева Т.В. 1, 6
 Ваденин А.В. 4, 446
 Валеева И.Х. 3, 322
 Валиев Н.А. 1, 100
 Валиуллин В.В. 3, 329
 Васильева Н.Н. 4, 486
 Васильченко Е.М. 6, 893
 Вафин А.Ю. 1, 85
 Вдовин В.М. 5, 642
 Вебер В.Р. 6, 827; 6, 835; 6, 946
 Викторев Е.А. 1, 60
 Виниченко Е.Л. 1, 92
 Владимировский А.В. 6, 923
 Владимирова О.Н. 5, 726
 Волгина С.Я. 4, 537
 Волков В.Е. 3, 400
 Волков С.В. 3, 400
 Волчихин М.В. 1, 30
 Воронцова Т.С. 4, 486
 Габдинова Г.Ф. 4, 501
 Гавровская С.В. 5, 621
 Газизянова В.М. 3, 293
 Гайнетдинов Р.Р. 5, 703
 Галиева А.М. 1, 85
 Галин П.Ю. 5, 614
 Галляутдинов Г.С. 2, 156
 Гапонов А.А. 5, 678
 Гараев Р.С. 6, 960
 Гасымзаде Д.К. 2, 243
 Гатауллин Б.И. 2, 185
 Гатауллин И.Г. 2, 185
 Гатауллина А.Г. 2, 156
 Герасимов А.А. 4, 453
 Глебова Т.А. 5, 614
 Глухова Т.Н. 3, 347
 Говорин А.В. 3, 342
 Гончарова А.С. 5, 694
 Горайнова М.В. 5, 726
 Госманов А.Р. 2, 206
 Госсен И.Е. 4, 494
 Градусов Е.Г. 5, 597
 Гребнев Д.Ю. 5, 669
 Грибанов И.А. 4, 474
 Григорьева И.А. 3, 373
 Гришин С.Н. 3, 329
 Гурылёва М.Э. 3, 373
 Даминов А.Н. 2, 234
 Даутова Л.А. 1, 47
 Дашкова И.Р. 5, 694
 Диделев А.В. 5, 726
 Димиев А.М. 4, 501
 Дмитриева Е.Г. 5, 687
 Дроздова Г.А. 1, 19
 Дунаев П.Д. 1, 115
 Дунаев П.Д. 4, 501
 Евсеева В.В. 5, 597
 Евстратов А.А. 4, 428
 Евсюков Д.А. 1, 6
 Евтюгина Н.Г. 2, 141
 Егоров А.А. 1, 104
 Егоров В.И. 1, 100; 2, 234; 3, 335; 6, 902
 Егорова И.А. 6, 827
 Еремеев А.А. 3, 329
 Жариков А.Ю. 4, 494
 Жарикова Г.В. 4, 494
 Жидяевский А.Г. 2, 156
 Журкова Н.В. 4, 537
 Завалина М.А. 6, 964
 Завьялов А.И. 6, 908
 Закиров И.И. 3, 373
 Закиров И.К. 2, 258
 Заляев А.Р. 1, 39
 Залялов Р.Р. 6, 862
 Зарубина Е.Г. 4, 474
 Зиганшин А.М. 1, 47
 Зиганшин А.У. 6, 960
 Зиганшина А.П. 2, 206
 Зиганшина Л.Е. 2, 176; 4, 428; 4, 459
 Зинкевич Е.Р. 6, 827
 Зинченко В.В. 6, 923
 Золотова И.С. 2, 176
 Зубков А.Ю. 1, 60; 4, 563
 Зыкова Т.А. 2, 192
 Иванов А.И. 1, 74
 Иванов А.Ю. 4, 570
 Иванов О.А. 2, 243
 Иванова Н.В. 6, 843
 Иванова Р.Г. 4, 570
 Игнатъев И.М. 5, 597
 Идрисов А.С. 6, 835
 Измайлов А.Г. 1, 6
 Измайлов С.Г. 1, 6
 Ильинская О.Н. 2, 185
 Исакова Л.С. 4, 486
 Каганцов И.М. 2, 216
 Казачек Я.В. 5, 736
 Калинин Р.Е. 1, 104; 3, 277; 4, 453; 6, 855
 Калинин Т.В. 3, 342; 6, 815
 Кальницкий А.С. 4, 494
 Камилов Ф.Х. 2, 199
 Карабекова Н.М. 4, 439
 Карпов В.В. 1, 104
 Катягина М.Г. 2, 176
 Качнов В.А. 6, 805
 Каштанова Н.М. 3, 329
 Керимкулова А.С. 6, 835
 Ким А.А. 2, 228
 Ким Т.Ю. 5, 606
 Киндербаева Н.К. 4, 439
 Климентова Э.А. 4, 453; 6, 855
 Ковалев М.Г. 3, 381
 Коваленко А.Л. 3, 362
 Козлов Л.А. 2, 249
 Колпаков А.И. 2, 185
 Колчина О.С. 1, 6
 Колубаева С.Н. 6, 805
 Комарова М.В. 3, 355
 Комлева Н.Е. 6, 908
 Коньшнев К.В. 5, 716
 Кравченко И.Э. 1, 85
 Крикун Е.В. 3, 322
 Кробинец И.И. 5, 621
 Крюков Е.В. 6, 805
 Крюков Э.Р. 1, 110
 Ксенобаев С.С. 1, 12; 2, 243
 Кузнецова Д.В. 5, 642
 Кузьменко А.О. 2, 156
 Кулакова Г.А. 4, 537
 Кулакова Е.В. 4, 557
 Курамшина Г.Р. 2, 199
 Курмангазин М.С. 6, 877
 Курникова И.А. 3, 284
 Курочкин С.В. 5, 703
 Курченкова О.В. 4, 446
 Кусков А.Н. 2, 228
 Кутелев Г.Г. 6, 805
 Ларёва Н.В. 6, 815
 Латфуллина Р.Р. 4, 557
 Латыпова Н.А. 6, 835
 Липинский Д.А. 2, 228
 Литвинов Р.И. 2, 141
 Лиховских С.И. 6, 964
 Ловлин В.Н. 1, 92
 Лукьянычев Е.Е. 1, 6
 Лютикова О.В. 3, 335
 Мазко О.Н. 4, 494
 Макарова В.В. 1, 30
 Макарова О.Г. 4, 494
 Маклакова И.Ю. 5, 669
 Максеев Д.А. 3, 277
 Максимов И.Л. 3, 373
 Максимова А.Ю. 5, 636
 Малков И.С. 5, 751
 Маматов С.М. 4, 439
 Маматов Р.М. 4, 439
 Мамедбейли А.К. 4, 421
 Мамедов Т.А. 5, 751
 Мамедова А.Х. 6, 916
 Мандра Ю.В. 5, 636
 Маркабаева А.М. 6, 835
 Мартынович Н.Н. 3, 302
 Медубаева М.Д. 6, 835
 Мельник С.А. 1, 6
 Менделевич В.Д. 2, 156
 Микашинович З.И. 5, 663
 Микеров А.Н. 6, 908
 Микушев В.М. 6, 843
 Мингалеева Г.Ф. 6, 934
 Минеева Н.В. 5, 621
 Миронов А.А. 1, 6
 Михайлов А.Ю. 6, 964
 Михеева Е.Г. 3, 313
 Мишанина Ю.С. 5, 747
 Моисеенко Т.И. 4, 581
 Мокиенко О.А. 6, 923
 Момот А.П. 5, 642
 Морозов С.П. 6, 923
 Мудров В.А. 1, 47
 Мулерова Т.А. 5, 736
 Мустафин И.Г. 3, 322
 Мухарямова Л.М. 1, 39
 Нартаева А.К. 4, 439
 Насыбуллина А.А. 3, 293
 Наумов А.Г. 1, 110
 Нафеева Д.Н. 6, 916
 Нга Н.Т. 2, 185
 Непомнящая Е.М. 4, 581
 Нестеров О.В. 1, 12
 Никитин Д.О. 5, 654
 Никитина Н.Н. 6, 821; 6, 887
 Никишова Т.В. 3, 284
 Нора С.А. 6, 821; 6, 887
 Носкова М.Е. 5, 678
 Нуриев И.Р. 4, 563

- Нурпеисова Р.Г. 6, 835
 Овчинникова А.Г. 5, 654
 Огарков М.Ю. 5, 736
 Олесова В.Н. 3, 389; 4, 545
 Орехов Д.А. 5, 642
 Осипенко А.В. 5, 669
 Ослопов В.Н. 3, 293; 5, 747; 6, 916
 Ослопова Ю.В. 5, 747; 6, 916
 Пасевич К.Г. 6, 946
 Петровский Д.С. 3, 362
 Пешкова А.Д. 2, 141
 Поваров В.О. 4, 453
 Поликутина О.М. 5, 736
 Полушина Л.Г. 5, 636
 Попов В.А. 1, 74
 Потапов А.С. 4, 459
 Потапова А.С. 6, 908
 Потапова М.В. 6, 908
 Потеев М.А. 2, 167
 Пшенников А.С. 1, 104
 Райкова С.В. 6, 908
 Рамазанов М.Р. 4, 479
 Расческов А.Ю. 2, 228
 Решетникова И.Д. 1, 115
 Рогожина И.Е. 3, 347
 Ромашенко А.В. 5, 663
 Рувинский Д.М. 3, 335
 Рычкова Л.В. 3, 302
 Сабиров А.Г. 3, 313
 Сабитов А.У. 5, 626
 Саетгараев А.К. 3, 373
 Сазонов С.В. 5, 716
 Сазонова О.В. 3, 355
 Салехов С.А. 6, 951
 Самаркин А.И. 6, 843
 Самигуллина А.Ф. 1, 19
 Санникова С.С. 2, 141
 Сапарбаев С.С. 6, 877
 Сапожников К.В. 3, 362
 Сафина Д.Д. 4, 518
 Сафиуллина С.И. 2, 141
 Светлакова Е.Н. 5, 636
 Севастьянов М.А. 5, 726
 Семенец И.А. 5, 663
 Семенцова Е.А. 5, 636
 Сёмина И.И. 5, 654
 Сеничев Д.В. 6, 951
 Сергеев С.В. 3, 307
 Сигал Е.И. 4, 479
 Сигитова О.Н. 5, 606
 Симутис И.С. 3, 362
 Сиразитдинов Н.Д. 2, 234
 Ситдыкова М.Э. 1, 60; 4, 563
 Солдатов Д.А. 5, 626
 Соляник Н.А. 1, 104
 Спасский Е.С. 6, 940; 6, 951
 Спиридонов В.А. 4, 557
 Спиридонов М.А. 1, 110
 Спиридонова Н.В. 3, 355
 Стяжкина С.Н. 6, 964
 Сулиманов Р.А. 6, 940; 6, 951
 Сулиманов Р.Р. 6, 940; 6, 951
 Сутягина Д.А. 1, 110
 Сучков И.А. 1, 104; 3, 277; 4, 453; 6, 855
 Сысоева Е.А. 5, 621
 Тагиева М.Р. 4, 421
 Тарасова Г.Р. 2, 141
 Тафеева Е.А. 6, 862
 Тахавиева Ф.В. 2, 243
 Таштанбекова Ч.Б. 4, 428
 Теплов А.Ю. 3, 329
 Терегулов Ю.Э. 5, 747
 Теряев В.В. 5, 642
 Тимербулатова Г.А. 4, 501; 6, 862
 Тихонова Н.А. 5, 654
 Ткачук Е.А. 3, 302
 Третьякевич З.Н. 6, 843
 Трифанов В.С. 4, 581
 Туйчибаева Н.М. 6, 877
 Тыренко В.В. 6, 805
 Усманов В.В. 4, 551
 Файзуллина Е.В. 4, 551
 Фатхутдинова Л.М. 4, 501; 6, 862
 Фахруллин Р.Ф. 4, 501
 Федин А.В. 3, 307
 Фёдорова Т.В. 6, 940
 Филиппов В.А. 5, 751
 Хаертдинов Н.Н. 4, 501
 Хаертдинов Э.И. 2, 216
 Хазова Е.В. 3, 293; 4, 510; 5, 747; 6, 916
 Хайруллин А.Е. 3, 329
 Хайруллина А.Р. 6, 934
 Хайсанов А.Г. 2, 167
 Халимов Э.В. 6, 964
 Халиуллина Д.Р. 2, 238
 Хаманова Ю.Б. 5, 626
 Хамидулина Р.М. 2, 176
 Хамитов Р.Ф. 6, 934
 Харламова У.В. 4, 446
 Хасанов Р.Ш. 3, 389; 4, 545
 Хасанова Г.Р. 2, 228
 Хафизова Л.Н. 1, 12
 Хисматулина И.М. 4, 551
 Хисматуллин Р.Р. 2, 141
 Холодова М.А. 6, 940
 Хоружая А.Н. 6, 923
 Хотко Р.А. 1, 92
 Хохлова О.И. 6, 893
 Цыганкова Д.П. 5, 736
 Цыплаков Д.Э. 5, 757
 Червоток А.Е. 6, 827
 Черенков В.Г. 6, 946
 Чернусь В.Е. 5, 642
 Четкин А.В. 5, 621
 Чистякова М.В. 3, 342; 6, 815
 Чуенкова Е.А. 4, 428
 Шайдукова Л.К. 4, 537
 Шаймарданов И.В. 3, 373
 Шаймарданов М.И. 1, 100
 Шаймиева Н.И. 3, 389; 4, 545
 Шайхутдинова А.Р. 3, 329
 Шакиров М.И. 5, 751
 Шаммазова Е.Ю. 1, 39
 Шанаев И.Н. 6, 855
 Шарова Д.Е. 6, 923
 Шахматов И.И. 5, 642
 Шевченко А.Н. 5, 694
 Шикалева А.А. 4, 570
 Шиловская Е.В. 5, 654
 Шкурова Н.А. 3, 307
 Шпрыков А.С. 1, 110
 Шулаев А.В. 4, 570
 Шулькин А.В. 4, 453
 Юдина Е.В. 4, 459
 Юрьев М.Ю. 3, 362
 Якимов А.А. 5, 678; 5, 687
 Яковлева О.В. 3, 347
 Якубов Р.А. 2, 167
 Якушев Н.Н. 4, 494
 Ярмолинская М.И. 3, 355
 Ящук А.Г. 1, 47