ISSN 1997-7689

№1 (74)
2023

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

Рецензируемый медицинский научно-практический журнал

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

№ 1 (74) 2023

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-82488 от 10 декабря 2021

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл.Минина и Пожарского, 10/1
E-mail: rector@pimunn.net

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Зав. редакцией — Н.А. Яркова
Литературный редактор — **О.В. Хлющева**
Корректор — **Н.Ф. Мартынова**
Художественный редактор, дизайнер, администратор сайта — **О.А. Салмина**
Переводчик — **Е.А. Захарова**

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

603104, Нижний Новгород, ул. Медицинская, 5
Приволжский исследовательский медицинский университет
Телефон: +7 (831) 422-13-70
E-mail: medalmanac@pimunn.net
Website: www.medalmanac.ru

Все права защищены.
Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

ISSN печатной версии: 1997-7689
ISSN online-версии: 2499-9954
Подписной индекс – 33091 в Объединенном каталоге «Пресса России». Т. 1. «Газеты и журналы»

Отпечатано в издательстве Приволжского исследовательского медицинского университета. Полиграфический участок 603104, Н. Новгород, ул. Медицинская, 5
Телефон 8 (831) 465-42-23, 465-47-02
www.kupi-medbook.ru

Выходит раз в три месяца
Цена свободная

© МА 2023

Заказ № 130
Дата выхода в свет 20.03.2023
Усл. печ. л. 13,95. Тираж 370 экз.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карякин Николай Николаевич — д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Антипенко Е.А., д. м. н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Баврина А.П., к. б. н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Боровкова Л.В., д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Гажва С.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заслуженный работник высшей школы РФ, президент Нижегородской ассоциации стоматологов, член совета СТАР, член совета «Общество врачей России»
Гречканев Г.О., д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Григорьева Н.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н.Новгород)
Дурново Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Жукова О.В., д.фармацевт.н., зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Изуткин Д.А., д.ф.н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Карпова И.Ю., д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Ковалишена О.В., д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Макарова Е.В., д. м. н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Мордвинов А.А., к.ф.н. зав.кафедрой социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО ПИМУ» Минздрава России
Паршиков В.В., д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Стронгин Л.Г., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Успенская О.А., д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Хрулев А.Е., к. м. н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Шливко И.Л., д.м.н., доцент, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анисимов А.Ю., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАЕН, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань)

Арутюнов Г.П., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГБУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова (Москва)

Байриков И.М., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой и клиникой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара)

Беленков Ю. Н., д. м. н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАН, директор Клиники госпитальной терапии им. А. А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

Благонравова А.С., д.м.н., ректор ФГБОУ ВО ПГМУ им.академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Пермь)

Брико Н. И., д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

Денисов И.Н., д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой семейной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

Загайнов В. Е., д. м. н., зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Н. Новгород)

Заславский Д.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинского университет Минздрава России (Санкт-Петербург)

Илларионкин С.Н., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Ишмухаметов А.А., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

Клеменова И.А., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Котельников Г.П., д. м. н., академик РАН, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, президент СамГМУ, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А. Ф. Краснова СамГМУ (Самара)

Курцер М.А., д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

Маджидова Е.Н., д. м. н., профессор, член-корреспондент Евроазиатской академии медицинских наук, зав. кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент)

Найговзина Н.Б., д. м. н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва)

Разумовский А.Ю., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

Розинов В.М., д. м. н., профессор, руководитель Университетской клиники хирургии детского возраста, директор Научно-исследовательского института хирургии детского возраста РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

Сергиенко В.И., д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

Солонинина А.В., д. ф. н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

Тамразова О.Б., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии РАН, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Трошина Е.А., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора Центра по координации эндокринологической службы, руководитель Координационного совета НМИЦ эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ (Москва)

Фомин И.В., д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика, директор Института терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Хелминская Н.М., д.м.н., профессор, академик РАЕН, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии стоматологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Хлынова О.В., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера (Пермь)

Шахов Б.Е., д. м. н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Шкарин В.В., д. м. н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

№ 1 (74) 2023

The publication is registered by the Federal Service for Supervision of Communications and Mass Media
Mass Media Registration Certificate
PI No. FS 77-82488 dated December 10, 2021

FOUNDER AND PUBLISHER

Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Minin and Pozharsky square, 10/1
Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation
E-mail: rector@pimunn.net

EDITORIAL STAFF

Head Editorial **N.A. Yarkova**
Literary Editor **O.V. Khlyusheva**
Corrector **N.F. Martynova**
Artistic editor, designer,
website administrator **O.A. Salmina**
Translator **E.A. Zakharova**

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

st. Medical, house 5
Nizhny Novgorod, 603104, Russian Federation

Phone: +7 (831) 422-13-70
E-mail: medalmanac@pimunn.net
Website: www.medalmanac.ru

All rights reserved.
Any reproduction of published materials without the written consent of the publisher is not allowed.
Reproducing any part of this material a reference to the Journal is obligatory

ISSN (print) 1997-7689
ISSN (online version) 2499-9954

Subscription index of the publication in the catalog "Press of Russia" 33091

Printed at Privolzhsky Research Medical University Printing House
N. Novgorod, st. Medical, house 5
Phone 8 (831) 465-42-23, 465-47-02
Publication is once every 3 months
No fixed price

© МА 2023

Order No. 130
Publication date: 20.03.2023
Conv. printer's sheets is 13.95
Printing is 370 copies.

Reviewed scientific-practical medical journal

МА МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ **MEDICAL ALMANAC**
www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Karyakin Nikolay N., MD, DSc, Rector, Privolzhsky Research Medical University

ADVISORY BOARD

Antipenko E.A., MD, DSc, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University
Bavrina A.P., PhD, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Head of the Center for Biomedical Statistics, Organization of Research and Digital Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Borovkova L.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Gazhva S.I., MD, DSc, Professor, Head of the Department, Privolzhsky Research Medical University
Grechkanev G.O., MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Grigoryeva N.Yu., MD, DSc, Head of the Department of Clinical Medicine of the National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod
Durnovo E.A., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Zhukova O.V., DSc, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Privolzhsky Research Medical University
Izutkin D.A., DSc, Professor of the Department of Social and Humanitarian Sciences, Privolzhsky Research Medical University
Karpova I.Yu., MD, Department of Pediatric Surgery, Privolzhsky Research Medical University
Kovalishena O.V., MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Makarova E.V., MD, DSc, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University
Mordvinov A.A., PhD, Head of the Department of Social and Humanitarian Sciences, Privolzhsky Research Medical University
Parshikov V.V., MD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University
Strongin L.G., MD, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Uspenskaya O.A., MD, DSc, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Khrulev A.E., PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University
Shlivko I.L., MD, Head. Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University

EDITORIAL BOARD

Anisimov A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Preparation of Health Care KSMA — Branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Kazan)
Arutyunov G.P., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, FSBI IN RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Bayrikov I.M., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head Department and Clinic of Maxillofacial Surgery and Dentistry FSBEI HE SamSMU Ministry of Health of Russia (Samara)
Belenkov Yu.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Hospital Therapy Clinic named after A.A. Ostroumov, Head of the Department Hospital Therapy №1 of the First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Blagonravova A. S., MD, Rector of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (Perm)
Briko N.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Denisov I.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Family Medicine of the First MGMU named I.M. Sechenov (Moscow)
Zagainov V.E., MD, DSc, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Zaslavsky D.V., DM, Professor, Department of Dermatovenereology, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg)
Illarioshkin S.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Brain Research, Scientific Center of Neurology (Moscow)
Ishmukhametov A.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Klemenova I.A., MD, DSc, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Kotelnikov G.P., MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of RAMS, Honorary Worker of Science of the Russian Federation, President of Samara State Medical University, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov, Samara State Medical University (Samara)
Kurtser M.A., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Madzhidova Y.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Euro-Asian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent)
Naygovzina N.B., MD, DSc, Head of the Department of Public Health and Health, MGMSU named after A.I. Evdokimov (Moscow)
Razumovsky A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Rozinov V.M., MD, DSc, Professor, Head of the University Hospital of Pediatric Surgery, Director of the Research Institute of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)
Sergienko V.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Physical and Chemical Medicine (Moscow)
Solonинina A.V., Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PSFA (Perm)
Tamrazova O.B., DM, Professor of the Department of Dermatovenereology with a course f cosmetology of the Russian Academy of Sciences, RUDN University (Moscow)
Troshina E.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Center for the Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)
Fomin I.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Director of the Institute of Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Helminskaya N.M., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Faculty of Dentistry, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova (Moscow)
Hlynova O.V., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy PSMU named after E.A. Wagner (Perm)
Shakhov B.E., MD, DSc, Professor, Head of the Department Of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Shkarin V.V., MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Обзоры

Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит (обзор) **6**
Н.М. Степанова, В.А. Новожилов, А.А. Пашков, С.В. Ширямин

Методы активной физиотерапии в лечении розацеа (обзор) **14**
О.А. Биткина, К.С. Першина, К.Н. Конторщикова, А.А. Дмитриева, R. Thiele

Reviews

Hirschsprung-associated enterocolitis (review) **6**
N.M. Stepanova, V.A. Novozhilov, A.A. Pashkov, S.V. Shiryamin

Methods of active physical therapy bypassing rosacea (review) **14**
O.A. Bitkina, K.S. Pershina, K.N. Kontorshchikova, A.A. Dmitrieva, R. Thiele

Оригинальные исследования

Оценка показателей модели HOMA с учетом полиморфного маркера rs7903146 *TCF7L2* среди женщин с избыточной массой тела и ожирением **23**
Ф.В. Валеева, Т.А. Киселева, М.С. Медведева, Д.Р. Исламова, И.Х. Валеева, Р.Г. Мансурова

Клинико-демографические и лабораторно-инструментальные предикторы летального исхода пациентов, госпитализированных с COVID-19, по данным локального регистра **29**
И.А. Фролова, Е.И. Тарловская, О.П. Абаева, С.В. Романов

Original Research

Evaluation of HOMA model in view of the rs7903146 *TCF7L2* polymorphic marker among overweight and obese women **23**
F.V. Valeeva, T.A. Kiseleva, M.S. Medvedeva, D.R. Islamova, I.H. Valeeva, R.G. Mansurova

Clinical-demographic and laboratory-instrumental predictors of the fatal outcome of patients hospitalized with COVID-19, according to the local registry **29**
I.A. Frolova, E.I. Tarlovskaya, O.P. Abaeva, S.V. Romanov

Современные методы диагностики и лечения

Безопасность применения метформина при рентгенологических исследованиях с использованием йодсодержащих контрастных препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа **41**
М.А. Коротина, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин

Определение фронто-окципитального градиента в диагностике церебральной амилоидной ангиопатии у больных с полушарным инсультом **48**
О.А. Новосадова, В.Н. Григорьева, А.П. Баврина

Расчет деформаций и оценка статической прочности имплантационных систем различных форм и конструкций на примере дентальных имплантатов LIKO 4x10 ..... **54**
Ю.А. Сергеев, А.А. Долгалев, В.М. Аванисян, Д.Ю. Семериков, П.М. Атапин, С.А. Гуренко

Влияние предшествующего регулярного применения оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий на исходы ишемического инсульта **60**
С.Н. Ботова, И.Г. Починка, Е.А. Дроздова, П.А. Ботов, Е.В. Шурганова

Modern methods diagnosis and treatment

Safety of metformin use during radiological investigations with iodine-containing contrast media in type 2 diabetic patients **41**
M.A. Korotina, I.G. Pochinka, L.G. Strongin

Determination of the front-occipital gradient in the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy in patients with hemispheric stroke **48**
O.A. Novosadova, V.N. Grigoryeva, A.P. Bavrina

Calculation of deformations and evaluation of static strength of implantation systems of various shapes and designs on the example of dental implants LIKO 4x10 ..... **54**
Yu.A. Sergeev, A.A. Dolgalev, V.M. Avanisyan, D.Yu. Semerikov, P.M. Atapin, S.A. Gurenko

Effect of previous regular use of oral anticoagulants in atrial fibrillation on ischemic stroke outcomes **60**
S.N. Botova, I.G. Pochinka, E.A. Drosdova, P.A. Botov, E.V. Shurganova

Социальные проблемы здоровья

Оценка интенсивности контаминации возбудителем новой коронавирусной инфекции объектов секционных залов 68
Р.М. Тимофеев, А.Н. Марченко, А.А. Калашников, И.Н. Сергеева

Эпидемиологические особенности туберкулеза на приарктических территориях Европейского Севера России (на примере Архангельской области) ...75
А.Л. Санников, Е.Г. Даниленко, Д.А. Семерикова, М.А. Баранова

Social problems health

Assessment of the intensity of contamination by the pathenger of the new coronavirus infection in the objects of the section halls 68
R.M. Timofeev, A.N. Marchenko, A.A. Kalashnikov, I.N. Sergeeva

Epidemiological features of tuberculosis in the Arctic territories of the European North of Russia (by the example of the Arkhangelsk region).....75
A.L. Sannikov, E.G. Danilenko, D.A. Semerikova, M.A. Baranova

Случай из практики

Случай поздней диагностики первичного билиарного холангита 83
Е.А. Михайлова, Н.С. Лапина

Прогрессирующий подкожный нодулез при ревматоидном артрите 91
Е.М. Яшина, М.Ю. Родина

Случай токсического (лекарственного) гепатита у пациента с тиреотоксикозом на фоне приема Тирозола 96
Н.А. Яркова, Н.С. Лапина, Е.А. Михайлова, Н.Г. Беляева, Ю.В. Халтурина

Case from practice

A case of late diagnosis of primary biliary cholangitis 83
E.A. Mikhailova, N.S. Lapina

Accelerated subcutaneous nodulosis in patient with rheumatoid arthritis 91
E.M. Yashina, M.Y. Rodina

A case report of toxic drug-induced hepatitis in a patient with thyrotoxicosis having the background treatment with Tyrozole 96
N.A. Yarkova, N.S. Lapina, E.A. Mikhailova, N.G. Belyaeva, Yu.V. Khalturina

В помощь практическому врачу

Атопический дерматит. Новые парадигмы диагностического и терапевтического поиска 101
М.Б. Дрождина, В.А. Бобро, Е.В. Суслова

Оценка эффективности применения различных полировочных паст при проведении профессиональной гигиены полости рта.....111
О.А. Успенская, В.О. Никольский, Л.Я. Никуличева

To help practical doctor

Atopic dermatitis. New paradigms of diagnostic and therapeutic search 101
M.B. Drozhdina, V.A. Bobro, E.V. Suslova

Evaluation of the effectiveness of the use of various polishing pastes during professional oral hygiene 111
O.A. Uspenskaya, V.O. Nikolsky, L.Ya. Nikulicheva

Знаменательные даты

HOMINEM EX OPERIBUS EJUS COGNOSCERE — ЧЕЛОВЕКА УЗНАЮТ ПО ЕГО ДЕЛАМ (памяти Т.А. Главинской) 116
Е.А. Чижова, И.Л. Шливко, И.А. Клеменова

ОБЗОРЫ

ГИРШПРУНГ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ЭНТЕРОКОЛИТ (ОБЗОР)

УДК 616.348–007.61
3.1.11 — детская хирургия
Поступила 29.11.2022

Н. М. Степанова[1, 3], В. А. Новожилов[1, 2, 3], А. А. Пашков[1], С. В. Ширямин[1]

[1]ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Иркутск;

[2]Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Иркутск;

[3]ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», Иркутск

Одной из не решенных до конца проблем хирургии болезни Гиршпрунга является энтероколит (ГАЭК), сопровождающий заболевание в предоперационном и послеоперационном периодах. Нераспознанная болезнь Гиршпрунга приводит к прогрессирующему вздутию кишечника, развитию энтероколита, ассоциированного с врожденным аганглиозом, что зачастую становится причиной летального исхода. ГАЭК — это состояние с классическими проявлениями, которые включают вздутие живота, лихорадку и жидкий стул. На ГАЭК приходится большая часть заболеваемости и смертности у новорожденных с врожденным аганглиозом толстой кишки. Заболевание может возникнуть в любое время течения болезни, как до, так и после хирургического лечения.

Исследования свидетельствуют, что органический дефект толстой кишки, наблюдаемый при болезни Гиршпрунга, не ограничивается аганглионарным сегментом, а затрагивает сложный механизм, включающий иммунную систему слизистой оболочки и ее барьерную функцию, микробиом кишечника, бактериальную транслокацию. На сегодняшний день нет доказательств связи между определенным возбудителем, единой причиной реализации и ГАЭК. Будущие исследования, нацеленные на изучение механизмов ГАЭК, позволят разработать направленные терапевтические вмешательства.

Ключевые слова: болезнь Гиршпрунга; Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит; диарея.

HIRSCHSPRUNG-ASSOCIATED ENTEROCOLITIS (REVIEW)

N. M. Stepanova[1, 3], V. A. Novozhilov[1, 2, 3], A. A. Pashkov[1], S. V. Shiryamin[1]

[1]Irkutsk State Medical University, Irkutsk;

[2]Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk;

[3]Pediatric Clinical Hospital, Irkutsk

One of the unresolved problems of Hirschsprung's disease surgery is enterocolitis (Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC)), accompanying the disease in the preoperative and postoperative periods. Unrecognized Hirschsprung's disease leads to progressive distention of the intestine, the development of enterocolitis associated with congenital agangliosis, often causing death. HAEC has classical presentations including bloating, fever, and loose stools. HAEC accounts for the majority of morbidity and mortality in neonates presenting congenital colonic aganglionosis. This disease can occur at any time during the course of the disease, both before and after surgical treatment.

The studies show that the organic defect of the colon observed in Hirschsprung disease is not limited to the aganglionic segment, but affects a complex mechanism, including the mucosal immune system and its barrier function, the intestinal microbiome, and bacterial translocation. To date, there is no evidence of an association between a specific causative agent, a single cause of implementation, and HAEC. Future research aimed at understanding the mechanisms of HAEC will allow the development of targeted therapeutic interventions.

Key words: Hirschsprung's disease; Hirschsprung-associated enterocolitis; diarrhea.

ВВЕДЕНИЕ

История болезни Гиршпрунга (БГ) берет свое начало с 1886 г., когда впервые на Международном конгрессе по детским болезням (Берлин) датский педиатр Гарольд Гиршпрунг (H. Hirschprung) представил два клинических случая «запора у детей из-за дилатации и гипертрофии толстой кишки». Существует мнение, что летальный исход пациентов, представленных Гиршпрунгом, наступил вследствие присоединения энтероколита [1].

Энтероколит, ассоциированный с болезнью Гиршпрунга (ГАЭК),— наиболее тяжелое и потенциально летальное осложнение врожденного аганглиоза, которое может возникнуть как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах. По данным разных авторов, зарегистрированная частота ГАЭК до операции колеблется от 6 до 50%, а после операции — от 2 до 35% [2]. Имеются исследования, подтверждающие тот факт, что даже при достаточном объеме резекции и полном удалении аганглионарного сегмента в послеоперационном периоде частота развития ГАЭК достигает 40% [3].

На сегодняшний день общепризнано, что ГАЭК — мультифакторное заболевание, без доминирования одного или двух признаков. Имеют значение барьерная функция кишки, состояние местного и системного иммунитета, бактериальный пейзаж кишечника. Все это звенья одной цепи, в итоге приводящие к реализации ГАЭК.

Общеизвестными факторами риска развития энтероколита при аганглиозе толстой кишки являются поздняя диагностика БГ, мужской пол, наследственность, трисомия по 21-й хромосоме [4].

У пациентов мужского пола при протяженной аганглионарной зоне после резекции пораженного сегмента толстой кишки по методике Duhamel в отдаленном периоде воспалительные заболевания кишечника развиваются чаще [5].

Развитие ГАЭК зафиксировано у каждого десятого пациента с тотальной формой аганглиоза, чаще у мальчиков и почти в половине случаев у детей с трисомией по 21-й хромосоме. По данным T.S. Sato et al., ГАЭК как причина перфорации кишки отмечена в 3–5% случаев [6].

Представляют интерес причины реализации заболевания после реконструктивных вмешательств и резекции аганглионарной зоны. По мнению ряда авторов, такие факторы, как протяженная аганглионарная зона, превентивная стома, лапаротомия на абдоминальном этапе, могут являться факторами риска развития ГАЭК в послеоперационном периоде [7].

Понимание этиопатогенеза ГАЭК оставалось неясным до 1948 г. Причина заключается в том, что фокус исследования был в значительной степени направлен на изучение очевидных клинических симптомов аганглиоза [8]. Этот классический случай неправильного соотношения причины и следствия заставил исследователей сосредоточиться на увеличенной части кишечника в попытке найти лежащий в основе патологический механизм. Выполненная в 1947 г. ректосигмоидэктомия и последующие операции, экспериментальные исследова-

ния в 1948 г. в итоге выявили, что причиной состояния явился аганглиоз сегмента толстой кишки, в то время как увеличение над пораженной частью было просто следствием обструкции [9].

С достижениями молекулярной биологии ГАЭК стал одним из первых состояний, при которых были выявлены генетические аспекты [10]. Современные исследования используют различные подходы к моделированию патофизиологии ГАЭК на животных. Один из них — это изучение естественных моделей, позволяющих исследовать спонтанные мутации и их последствия. Трудности контроля за моделью диктуют необходимость в хирургическом вмешательстве. Хорошим примером такого сценария является оригинальная статья американских исследователей, в которой авторы изучали мышей со спонтанной нулевой мутацией в рецепторе эндотелина типа B (Ednrb-/-,). Эта мутация сделала мышей неспособными для продолжения экспериментов, поэтому авторам пришлось выполнить колостомию, чтобы продлить жизнь животных и продолжить изучение в качестве моделей ГАЭК [11].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Слизистый барьер

В толстой кишке слизь состоит из наружного и внутреннего слоя, период обновления слизи — несколько часов. Первый слой — это среда обитания кишечной микробиоты, он необходим для формирования микрофлоры кишечника. Второй — препятствует проникновению микробиоты в более глубокие ткани. На поверхности кишечного эпителия находятся муцины, состоящие из высокогликозилированных белков, входящих в состав защитной слизи [12]. Муцины в кишечнике преимущественно двух типов: MUC-2 и Muc5AC [13]. Аномальный состав муцинов приводит к дисфункции слизистого барьера. Как следствие, возникает транслокация бактерий, что в последующем выражается в реализации ГАЭК. Некоторые исследования показали, что муцины могут быть связаны с ГАЭК, но не было прямых доказательств между аганглиозом толстой кишки и образованием муцинов [14].

Кишечная микробиота

В настоящее время появляется понятие «ось микробиота — кишечник — мозг». Это означает, что кишечная микробиота взаимодействует с нервной системой и влияет на нее. Взаимодействие двунаправленное. Центральная и энтеральная нервная система также связываются с кишечной микробиотой с помощью нервных, эндокринных, иммунных и гуморальных связей с влиянием на их состав и поведение [15]. В соответствии с этим можно предположить, что аганглиоз приведет к аномальному распространению микробиоты.

В кишечнике человека существуют многочисленные симбионты и комменсалы, в том числе бактерии, грибы и вирусы, которые составляют микробиоту. Большинство из них (10^{11}–10^{12}) обитают в толстой кишке, и меньшая группа (10^{5}–10^{9}) — в тонкой кишке. Они играют жизненно важную роль в поддержании кишечного гомеостаза и нормальной иммунной функции [16, 17]. Резидентная микробиота имеет большое значение в развитии иммунного ответа. *Firmicutes* и *Bacteroidetes* — два типа, главным образом существующие в кишечнике [18–21].

Ряд авторов отмечали не только бактерии, но и грибы: у детей с врожденным аганглиозом и ГАЭК по сравнению с детьми без ГАЭК они обнаружили скромные количества *Firmicutes* и *Verrucomicrobia*, но увеличенное содержание *Bacteroidetes* и протеобактерий [22]. Разновидностей грибов, в частности *Candida sp.*, было больше, но количество *Malassezia* и *Saccharomyces sp.* было сокращено. Пул бифидобактерий оказался снижен в группе пациентов с ГАЭК по сравнению с БГ без энтероколита и контрольными группами; лактобациллы как при ГАЭК, так и в группе с аганглиозом содержались в заметно меньшем количестве по сравнению с контрольной группой [23].

Для изучения бактерий из разных сегментов толстой кишки были собраны образцы стула из проксимальных отделов толстой кишки и дистальных отделов толстой кишки во время операций. Группа с течением ГАЭК продемонстрировала большее разнообразие в составе бактерий. Более того, в этой группе наблюдалось большее разнообразие микрофлоры в проксимальных сегментах, чем в дистальных, в отличие от БГ без ГАЭК, где бактерий в дистальных сегментах оказалось больше, чем проксимальных [24].

В ряде работ проанализирован опыт использования пероральных пробиотиков, состоящих из бифидобактерий, лактобацилл и энтерококков, в качестве меры профилактики ГАЭК. Результаты показали, что пробиотики позволяют не только снизить заболеваемость ГАЭК, но и сделать его течение менее тяжелым без достижения полного выздоровления [25].

В некоторых более ранних исследованиях делались попытки найти взаимосвязь между ГАЭК и *Clostridium difficile*. Однако полученные выводы кажутся противоречивыми. Некоторые сообщили о значительно более высокой скорости выделения *C. difficile* у детей с ГАЭК [26]. Другие заявляют, что существенной разницы между больными детьми нет [27]. Исследователи сообщили, что смертность при псевдомембранозном колите, осложняющем течение БГ, вызванном *C. difficile*, достигала 50% [28]. Было обнаружено, что у детей с ГАЭК снизилось содержание фекальных короткоцепочечных жирных кислот (SCFA) по сравнению с пациентами без ГАЭК [29].

Иммунная функция

Врожденный и адаптивный иммунитет работают вместе для уничтожения болезнетворных микроорганизмов, включая бактерии, грибы, вирусы и гельминты. Также они необходимы для поддержания кишечного гомеостаза. Иннервация кишечника принимает участие в развитии его иммунной системы. Парасимпатическая нервная система может модулировать лимфоидные ткани и иммунные клетки в кишечнике. Клетки врожденного и адаптивного иммунитета экспрессируют рецепторы для нейротрансмиттеров [30].

Аномалия энтеральной нервной системы и парасимпатической нервной системы при БГ может играть важную роль в нарушении функции кишечного иммунитета. Некоторые авторы объясняют иммунный дефект тем, что тяжелый ГАЭК приводит к инволюции тимуса, селезеночной лимфопении, подавлению В-лимфопоэза [31]. Это похоже на проявления сепсиса у новорожденных. Исследователи также доказали, что возникшая лимфопения связана с аганглиозом толстой кишки, в то время как он не имел отношения к гену Ednrb-/- [32]. Однако было обнаружено, что генетический фон ассоциирован с разным иммунным статусом. Они предположили, что развитие Т-клеток и В-клеток может быть связано с сигнальным путем эндотелина и быть под влиянием генетического фона [33]. A. Gosain et al. также обнаружили иммунный дефект у мышей Ednrb-/-, иммунная функция которых за пределами аганглиозной толстой кишки снижалась до появления гистологических изменений [34]. IgM+IgDhi (зрелые) В-лимфоциты, связанные с продукцией секреторного IgA, уменьшаются в пейеровских бляшках. В отличие от этих исследований, P.K. Frykman et al. обнаружили, что Т-клетки, В-клетки и иммуноглобулинсодержащие клетки в слизистой оболочке кишечника не показали никакой разницы у детей с ГАЭК [35]. Секреторный IgA имеет жизненно важное значение для кишечного иммунитета. Доказан явный факт увеличения IgM и IgG без повышения уровня IgA в аганглионарных и переходных сегментах [36]. Имеются работы, демонстрирующие, что плазматические клетки, содержащие IgA, IgM и J-цепь, CD68 положительные моноциты/макрофаги и CD45RO положительные лейкоциты повышены у детей с ГАЭК [37]. Секреторный компонент в просвете кишки снижен, что отражало угнетение секреторного IgA. Это может быть связано с отказом перехода IgA в просвет кишечника. Кроме того, NK-клетки в ганглиозных сегментах увеличились, но не показали разницы в аганглионарных сегментах [38].

Непроходимость дистального отдела аганглионарной ободочной кишки

Основное проявление БГ — функциональная непроходимость в том или ином отделе толстой кишки, которая приводит к застою кала, а затем к размножению патогенов. В итоге поражается слизистая оболочка, вследствие чего происходит воспаление, а именно — ГАЭК [39]. В экспериментальной модели мышей установлено, что обструкция дистального отдела толстой кишки приводила к потере целостности барьера слизистой оболочки толстой кишки, позволяя внутрипросветным патогенам перемещаться по поверхности слизистой оболочки и попадать в кровоток. Это способствовало возникновению ГАЭК в предоперационном периоде [40].

ДИАГНОСТИКА

В 2009 г. было предложено учитывать 16 клинико-диагностических признаков в диагностике ГАЭК, включающих анамнез, осмотр, лабораторные и инструментальные обследования. Однако метод не получил широкого распространения, поскольку обладал низкой чувствительностью [41].

Позже исследование диагностической чувствительности критериев ГАЭК позволило выделить четыре основных признака ГАЭК: диарею, снижение мезентериальной перфузии, лейкоцитарный сдвиг влево и расширение петель кишечника [42].

Риск возникновения ГАЭК присутствует у каждого пациента с врожденным аганглиозом толстой кишки [43]. В настоящее время диагностика ГАЭК как перед реконструктивным вмешательством, так и в послеоперационном периоде основана на выявлении следующих симптомов: вздутие живота, диарея и лихорадка [44].

Из дополнительных инструментальных приемов используют ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенографию органов брюшной полости (обзорную/контрастную) (рис. 1, 2), бактериологический анализ кала [45]. С особой осторожностью применяют колоноскопию. При выполнении рентгенконтрастного исследования кишечника рекомендуется использовать водорастворимый контраст. МСКТ в качестве метода обследования в связи с малой информативностью в диагностике ГАЭК не нашла широкого применения [46].

Закономерен факт, что высокий риск развития ГАЭК определяет необходимость своевременного хирургического лечения даже при компенсированном или субкомпенсированном течении аганглиоза [47].

На сегодняшний день убедительных доказательств связи между определенным возбудителем и ГАЭК нет [48]. Не вызывает сомнений факт, что дисбаланс микрофлоры кишечника характеризуется выраженной пролиферацией патогенных штаммов *C. difficile*, *Klebsiella oxytoca*, микроорганизмов, коагулирующих плазму (стафилококки, гемолизирующая кишечная палочка, грибы рода *Candida* и др.) [49]. Энтероколит на фоне выраженного нарушения микрофлоры с активацией патогенных и условно-патогенных микроорганизмов является одним из

Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной и брюшной полости. Видна гиперпневматизированная толстая кишка с горизонтальным уровнем жидкости

Рис. 2. Ирригограмма с использованием водорастворимого контраста, выполненная через 2 ч после контрастирования

самых опасных осложнений на постхирургическом этапе. Обширные реконструктивно-пластические операции при аганглиозе у детей значительно повышают риск развития *C. difficile*-инфекции, чему способствует также применение антибиотиков широкого спектра действия. Ряд авторов утверждают, что ГАЭК как осложнение хирургического лечения БГ является формой *C. difficile*-ассоциированной болезни [50]. Основными методами борьбы с осложнениями являются разумная антибиотикотерапия и повышение колонизационной резистентности кишечника [51].

ЛЕЧЕНИЕ

Совершенствование терапии ГАЭК прямо пропорционально технологическому прогрессу в детской хирургии. Развитие современных хирургических подходов обеспечило более корректное выполнение операции и минимизировало послеоперационные осложнения [52]. Несмотря на это, значительная часть пациентов страдает не только от сохраняющейся симптоматики, но и от психосоциальных проблем, связанных с некоторыми состояниями, остающимися после лечения, такими как недержание мочи, кала [53].

Другой важный аспект болезни заключается в ее происхождении. Как упоминалось ранее, ГАЭК является нейрокристопатией, поэтому обследование пациента с диагнозом ГАЭК должно быть тщательным для поиска других расстройств, связанных с дефектным развитием первого гребня, например, медуллярной карциномы щитовидной железы, нейрофиброматоза или множественной эндокринной неоплазии [54].

Исходя из основных звеньев патологической цепи можно считать, что немаловажным моментом в лечении ГАЭК является снижение внутрипросветной кишечной гипертензии, поскольку любая органическая (нерадикальная резекция аганглионарной зоны) и функциональная обструкция приводит к стазу и является пусковым моментом в реализации заболевания [55].

Антибактериальная терапия — основной метод лечения ГАЭК. Общепризнанными препаратами выбора являются метронидазол и ванкомицин, назначаемые энтеральным/парентеральным путем. При тяжелом течении терапия может быть дополнена назначением пенициллинов и аминогликозидов [56]. Методы лечения ГАЭК включают антибиотики, ректальные орошения, слабительные, если запор является основным симптомом, девульсии ануса, инъекции ботулотоксина во внутренний анальный сфинктер, заднюю миэктомию внутреннего анального сфинктера, установку колостомы и повторное аноректальное низведение [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия значительно продвинулась вперед хирургия врожденного аганглиоза толстой кишки, что в первую очередь связано с исполь-

зованием минимально инвазивных технологий. На наш взгляд, улучшилась диагностика порока, повысилась настороженность врачей смежных специальностей (педиатры, гастроэнтерологи), что выразилось в уменьшении количества декомпенсированных форм болезни Гиршпрунга, а также позволило выполнять коррекцию в грудном возрасте.

Не до конца решенной проблемой является Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит, проявляющийся перед операцией и после вмешательства, усугубляющий течение аганглиоза и оказывающий влияние на этапность реконструктивного вмешательства.

С момента первого описания Гиршпрунг-ассоциированного энтероколита были достигнуты большие успехи в диагностике и лечении данной патологии. Недавние исследования, использующие генетические модели и новые лабораторные методы, предполагают, что изменения в кишечном барьере, нарушение иммунитета слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и дисбактериоз кишечной микробиоты могут способствовать развитию болезни Гиршпрунга.

Анализ мультицентровых исследований позволит осуществить валидацию полученных результатов, что потенциально приведет к направленным терапевтическим вмешательствам и выработке лечебно-тактических мероприятий.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Uylas U., Gunes O., Kayaalp C. Hirschsprung's disease complicated by sigmoid volvulus: a systematic review. *Balkan Med J* 2021; 38(1): 1–6, https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.4.131.

2. Nakamura H., Lim T., Puri P. Inflammatory bowel disease in patients with Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 2017; 34(2): 149–154.

3. Ravel A., Mircher C., Rebillat A.S., Cieuta-Walti C., Megarbane A. Feeding problems and gastrointestinal diseases in Down syndrome. *Arch Pediatr* 2020; 27(1): 53–60, https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.11.008.

4. Chantakhow S., Khorana J., Tepmalai K., Boonchooduang N., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Alterations of gut bacteria in Hirschsprung disease and Hirschsprung-associated enterocolitis. *Microorganisms* 2021; 9(11): 2241, https://doi.org/10.3390/microorganisms9112241.

5. Nakamura H., Lim T., Puri P. Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 2018; 34(2): 189–193, https://doi.org/10.1007/s00383–017–4188-y.

6. Sato T.S., Handa A., Priya S., Watal P., Becker R.M., Sato Y. Neurocristopathies: enigmatic appearances of neural crest cell-derived abnormalities. *Radiographics* 2019; 39: 2085–2102.

7. Mei F., Wu M., Zhao L., Hu K., Gao Q., Chen F., Kwong J.S., Wang Y., Shen X.P., Ma B. Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 4(4): CD013714, https://doi.org/10.1002/14651858.CD013714.pub2.

8. Goldstein A.M., Cox N.J. Complex simplicity and Hirschsprung's disease. *N Engl J Med* 2019; 380(15): 1478–1479.

9. Sergi W., Serra F., Cucciarre G., de Ruvo N., Gelmini R. Complication of Hirschsprung's disease immediately after pregnancy: a rare case report. *Int J Surg Case Rep* 2021; 83: 105893, https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.105893.

10. Lewit R.A., Veras L.V., Cowles R.A., Fowler K., King S., Lapidus-Krol E., Langer J.C., Park C.J., Youssef F., Vavilov S., Gosain A. Reducing underdiagnosis of Hirschsprung-associated enterocolitis. *J Surg Res* 2021; 261: 253–260, https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.12.030.

11. Lewit R.A., Kuruvilla K.P., Fu M., Gosain A. Current understanding of Hirschsprung-associated enterocolitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg* 2022; 31(2): 151162, https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2022.151162.

12. Gunadi, Karina S.M., Dwihantoro A. Outcomes in patients with Hirschsprung disease following definitive surgery. *BMC Res Notes* 2018; 11(1): 644.

13. Parahita I.G., Makhmudi A., Gunadi. Comparison of Hirschsprung-associated enterocolitis following soave and Duhamel procedures. *J Pediatr Surg* 2018; 53(7): 1351–1354.

14. Setiadi J.A., Dwihantoro A., Iskandar K., Heriyanto D.S., Gunadi. The utility of the hematoxylin and eosin staining in patients with suspected Hirschsprung disease. *BMC Surg* 2017; 17(1): 71.

15. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Королёв Г.А. Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит у детей. *Вопросы практической педиатрии* 2019; 14(2): 35–42, https://doi.org/10.20953/1817–7646–2019–2–35–42. Morozov D.A., Pimenova E.S., Korolev G.A. Hirschsprung-associated enterocolitis in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2019; 14(2): 35–42, https://doi.org/10.20953/1817–7646–2019–2–35–42.

16. Tilghman J.M., Ling A.Y., Turner T.N., Sosa M.X., Krumm N., Chatterjee S., Kapoor A., Coe B.P., Nguyen K.H., Gupta N., Gabriel S., Eichler E.E., Berrios C., Chakravarti A. Molecular genetic anatomy and risk profile of Hirschsprung's disease. *N Engl J Med* 2019; 380(15): 1421–1432, https://doi.org/10.1056/nejmoa1706594.

17. Sinniger V., Pellissier S., Fauvelle F., Trocme C., Hoffmann D., Vercueil L., Cracowski J.L., David O., Bonaz B. A 12-month pilot study outcomes of vagus nerve stimulation in Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32(10): e13911.

18. Arnaud A.P., Cousin I., Schmitt F., Petit T., Parmentier B., Levard G., Podevin G., Guinot A., DeNapoli S., Hervieux E., Flaum V., De Vries P., Randuineau G., David-Le Gall S., Buffet-Bataillon S., Boudry G. Different fecal microbiota in Hirschsprung's patients with and without associated enterocolitis. *Front Microbiol* 2022; 13: 904758, https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.904758.

19. Svetanoff W.J., Dekonenko C., Osuchukwu O., Oyetunji T.A., Aguayo P., Fraser J.D., Juang D., Snyder C.L., Hendrickson R., Peter S.S., Rentea R.M. Inpatient management of Hirschsprung's associated enterocolitis treatment: the benefits of standardized care. *Pediatr Surg Int* 2020; 36(12): 1413–1421, https://doi.org/10.1007/s00383–020–04747–4.

20. Tang W., Su Y., Yuan C., Zhang Y., Zhou L., Peng L., Wang P., Chen G., Li Y., Li H., Zhi Z., Chang H., Hang B., Mao J.H., Snijders A.M.,

Xia Y. Prospective study reveals a microbiome signature that predicts the occurrence of postoperative enterocolitis in Hirschsprung disease (HSCR) patients. *Gut Microbes* 2020; 11(4): 842–854.

21. Dore M., Vilanova Sanchez A., Triana Junco P., Barrena S., De Ceano-Vivas M., Jimenez Gomez J., Andres Moreno A.M., Lopez Santamaria M., Martinez L. Reliability of the Hirschsprung-associated enterocolitis score in clinical practice. *Eur J Pediatr Surg* 2019; 29(1): 132–137, https://doi.org/10.1055/s-0038–1677046.

22. Payne S.C., Furness J.B., Burns O., Sedo A., Hyakumura T., Shepherd R.K., Fallon J.B. Anti-inflammatory effects of abdominal vagus nerve stimulation on experimental intestinal inflammation. *Front Neurosci* 2019; 13: 418.

23. Braczynski A.K., Gfroerer S., Beschorner R., Harter P.N., Baumgarten P., Rolle U., Mittelbronn M. Cholinergic innervation and ganglion cell distribution in Hirschsprung's disease. *BMC Pediatr* 2020; 20(1): 399.

24. Pan J., Zhang L., Shao X., Huang J. Acetylcholine from tuft cells: the updated insights beyond its immune and chemosensory functions. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 606.

25. Regoli M., Bertelli E., Gulisano M., Nicoletti C. The multifaceted personality of intestinal CX3CR1(þ) macrophages. *Trends Immunol* 2017; 38(12): 879–887.

26. Dionne S., Duchatelier C.F., Seidman E.G. The influence of vitamin D on M1 and M2 macrophages in patients with Crohn's disease. *Innate Immun* 2017; 23(6): 557–565.

27. De Schepper S., Stakenborg N., Matteoli G., Verheijden S., Boeckxstaens G.E. Muscularis macrophages: key players in intestinal homeostasis and disease. *Cell Immunol* 2018; 330: 142–150.

28. Wolf Y., Boura-Halfon S., Cortese N., Haimon Z., Sar Shalom H., Kuperman Y., Kalchenko V., Brandis A., David E., Segal-Hayoun Y., Chappell-Maor L., Yaron A., Jung S. Brown-adipose-tissue macrophages control tissue innervation and homeostatic energy expenditure. *Nat Immunol* 2017; 18(6): 665–674.

29. Willemze R.A., Welting O., van Hamersveld P., Verseijden C., Nijhuis L.E., Hilbers F.W., Meijer S.L., Heesters B.A., Folgering J.H.A., Darwinkel H., Blancou P., Vervoordeldonk M.J., Seppen J., Heinsbroek S.E.M., de Jonge W.J. Loss of intestinal sympathetic innervation elicits an innate immune driven colitis. *Mol Med* 2019; 25(1): 1.

30. Cardoso V., Chesne J., Ribeiro H., Garcia-Cassani B., Carvalho T., Bouchery T., Shah K., Barbosa-Morais N.L., Harris N., Veiga-Fernandes H. Neuronal regulation of type 2 innate lymphoid cells via neuromedin U. *Nature* 2017; 549(7671): 277–281.

31. Klose C.S.N., Mahlakoiv T., Moeller J.B., Rankin L.C., Flamar A.L., Kabata H., Monticelli L.A., Moriyama S., Putzel G.G., Rakhilin N., Shen X., Kostenis E., Konig G.M., Senda T., Carpenter D., Farber D.L., Artis D. The neuropeptide neuromedin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation. *Nature* 2017; 549(7671): 282–286.

32. Agace W.W., McCoy K.D. Regionalized development and maintenance of the intestinal adaptive immune landscape. *Immunity* 2017; 46(4): 532–548.

33. Romo Munoz M.I., Martinez de Aragon A., Nunez Cerezo V., Udaondo C., Sellers M., Barrena S., De Ceano M., Lopez Santamaria M., Martinez Martinez L. Risk factors associated with the development of enterocolitis in Hirschsprung's disease. *Cir Pediatr* 2018; 31(1): 34–38.

34. Gosain A. Established and emerging concepts in Hirschsprung's-associated enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2016; 32(4): 313–320. https://doi.org/10.1007/s00383–016–3862–9.

35. Frykman P.K., Kim S., Wester T., Nordenskjöld A., Kawaguchi A., Hui T.T., Teitel-baum D.H., Granström A.L., Rogatko A.; HAEC Collaborative Research Group (HCRG). Critical evaluation of the Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) score: a multicenter study of 116 children with Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg* 2018; 53(4): 708–717, https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.07.009.

36. Neuvonen M.I., Korpela K., Kyrklund K., Salonen A., de Vos W., Rintala R.J., Pakarinen M.P. Intestinal microbiota in Hirschprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67(5): 594–600, https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001999.

37. Henderson D., Zimmer J., Nakamura H., Puri P. Hirschsprung's disease in twins: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 2017; 33(8): 855–859, https://doi.org/10.1007/s00383–017–4110–7.

38. Сытьков В.В., Поддубный И.В., Боровик Т.Э., Яцык С.П., Дьяконова Е.Ю., Козлов М.Ю., Малашенко А.С., Окулов Е.А. Оптимизация кормления детей с аганглиозом толстой кишки на фоне пробиотической терапии. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2017; 7(2): 45–50. Sytkov V.V., Poddubny I.V., Borovik T.E., Yatsyk S.P., Dyakonova E.Yu., Kozlov M.Yu., Malashenko A.S., Okulov E.A. Optimization of feeding in children with colon agangliosis, receiving a probiotic therapy. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2017; 7(2): 45–50.

39. Sajad A.W., Gowhar N.M., Kumar A.R., Nisar A.B., Aejaz A.B. Short term and longterm outcome of single-stage transanal pull through for Hirschsprung's disease in neonates and Infants. *J Neonatal Biol* 2020; 9(2): 277.

40. Nakamura H., Lim T., Puri P. Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 2018; 34(2): 189–193, https://doi.org/10.1007/s00383–017–4188-y.

41. Rentea R.M., Noel-MacDonnell J.R., Bucher B.T., Dorman M.R., Lautz T.B., Pruitt L.C.C., Oyetunji T.A. Impact of botulinum toxin on Hirschsprung associated enterocolitis after primary pull-through. *J Surg Res* 2021; 261: 95–104, https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.12.018.

42. Sellers M., Udaondo C., Moreno B., Martinez-Ales G., Diez J., Martinez L., de Ceano-Vivas M. Hirschsprung-associated enterocolitis: observational study in a paediatric emergency care unit. *An Pediatr (Engl Ed)* 2018; 88(6): 329–334, https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.07.002.

43. Hagens J., Reinshagen K., Tomuschat C. Prevalence of Hirschsprung-associated enterocolitis in patients with Hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int* 2022; 38(1): 3–24, https://doi.org/10.1007/s00383–021–05020-y.

44. Uribe R.A., Hong S.S., Bronner M.E. Retinoic acid temporally orchestrates colonization of the gut by vagal neural crest cells. *Dev Biol* 2018; 433(1): 17–32.

45. Yulianda D., Sati A.I., Makhmudi A., Gunadi. Risk factors of preoperative Hirschsprung-associated enterocolitis. *BMC Proc* 2019; 13(Suppl 11): 18, https://doi.org/10.1186/s12919–019–0172-y.

46. Knaus M.E., Pendola G., Srinivas S., Wood R.J., Halaweish I. Social determinants of health and Hirschsprung-associated enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2022; S0022–3468(22)00632–7, https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.09.039.

47. Le-Nguyen A., Righini-Grunder F., Piche N., Faure C., Aspirot A. Factors influencing the incidence of Hirschsprung associated enterocolitis (HAEC). *J Pediatr Surg* 2019; 54(5): 959–963, https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.01.026.

48. Sakurai T., Tanaka H., Endo N. Predictive factors for the development of postoperative Hirschsprung-associated enterocolitis in children operated during infancy. *Pediatr Surg Int* 2021; 37(2): 275–280, https://doi.org/10.1007/s00383–020–04784-z.

49. Thakkar H.S., Bassett C., Hsu A., Manuele R., Kufeji D., Richards C.A., Agrawal M., Keshtgar A.S. Functional outcomes in Hirschsprung disease: a single institution's 12-year experience. *J Pediatr Surg* 2017; 52(2): 277–280.

50. Lof Granstrom A., Wester T. Mortality in Swedish patients with Hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int* 2017; 33(11): 1177–1181.

51. Дженалаев Б.К., Котлобовский В.И., Досмагамбетов С.П., Тусупкалиев А.Б., Кенжалина Р.А., Ергалиев А.Е., Баубеков Ж.Т., Бисалиев Б.Н., Сатыбалдиев К.Ж. Результаты хирургического лечения болезни Гиршпрунга у детей: ретроспективное исследование. *West Kazakhstan medical journal* 2021; 1: 11–18, https://doi.org/10.24412/2707–6180–2021–63–11–18. Dzhenalayev B.K., Kotlobovsky V.I., Dosmagambetov S.P., Tussupkaliev A.B., Kenzhalina R.A., Ergaliev A.E., Baubekov Zh.T., Bisaliev B.N., Satybaldiev K.Zh. Results Of Hirschsprung's disease surgical treatment in children: retrospective research. *West Kazakhstan medical journal* 2021; 1: 11–18, https://doi.org/10.24412/2707–6180–2021–63–11–18.

52. Ахпаров Н.Н., Калабаева М.М., Хаиров К.Э. Улучшение результатов хирургического лечения болезни Гиршпрунга у детей. *Педиатрия и детская хирургия* 2019; 2: 42. Akhparov N.N., Kalabaeva M.M., Khairov K.E. Improving the results of surgical treatment of Hirschsprung's disease in children. *Pediatriya i detskaya khirurgiya* 2019; 2: 42.

53. Сытьков В.В. *Оптимизация периоперационного ведения детей с аганглиозом толстой кишки*. Автореф. дис. … канд. мед. наук. М; 2018; 24 с. Syt'kov V.V. *Optimizatsiya perioperatsionnogo vedeniya detey s agangliozom tolstoy kishki*. Avtoref. dis. … kand. med. nauk [Optimization of perioperative management of children with colon agangliosis. PhD Thesis]. Moscow; 2018; 24 p.

54. Heuckeroth R.O. Hirschsprung disease — integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(3): 152–167.

55. Говорухина О.А. Причины развития послеоперационного энтероколита при болезни Гиршпрунга у пациентов детского возраста. *Новости хирургии* 2019; 27(4): 421–427. Govorukhina O.A. Causes of postoperative enterocolitis in Hirschsprung's disease in children. *Novosti khirurgii* 2019; 27(4): 421–427.

56. Langer J.C., Rollins M.D., Levitt M., Gosain A., Torre L., Kapur R.P., Cowles R.A., Horton J., Rothstein D.H., Goldstein A.M.; American Pediatric Surgical Association Hirschsprung Disease Interest Group. Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int* 2017; 33(5): 523–526.

57. Kyrklund K., Neuvonen M.I., Pakarinen M.P., Rintala R.J. Social morbidity in relation to bowel functional outcomes and quality of life in anorectal malformations and Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg* 2018; 28(6): 522–528.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н.М. Степанова, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», врач детский хирург ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», Иркутск;

В.А. Новожилов, д.м.н, профессор Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; главный врач ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница»; заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск;

А.А. Пашков, студент 4-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск;

С.В. Ширямин, студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск.

Для контактов: Степанова Наталия Маратовна,
e-mail: dm.stepanova@mail.ru

МЕТОДЫ АКТИВНОЙ ФИЗИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РОЗАЦЕА (ОБЗОР)

УДК 616.53–002.282:615.8
3.1.23 — дерматовенерология
Поступила 31.12.2022

О.А. Биткина[1], К.С. Першина[1], К.Н. Конторщикова[1, 2], А.А. Дмитриева[2], R. Thiele[3]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

[3]Ebim research group Faculty of Medicine Sigmund Freud Private, University, Vienna

Розацеа, один из наиболее распространенных дерматозов, является мультифакторным заболеванием с хроническим рецидивирующим течением, локализуется преимущественно на коже лица и сопровождается возникновением транзиторной либо стойкой эритемы, телеангиэктазий, папуло-пустулезных элементов и узлов. В патогенезе розацеа участвуют многочисленные факторы, такие как нарушение барьерной функции эпидермиса, воспаление, опосредованное кателицидиновым антимикробным пептидом, нарушения сосудистой реактивности, усиление врожденного иммунитета, нейрогенное воспаление, ангиогенез, фиброз и гиперколонизация клещами *Demodex folliculorum*.

Лечение розацеа требует междисциплинарного подхода, состоящего из адекватных общих мер, местной и/или системной терапии, физиотерапевтических методов, направленных на различные симптомы. Выбор метода терапии зависит от тяжести патологического процесса с учетом факторов, способных спровоцировать обострение заболевания. В обзоре представлен анализ возможностей различных методов терапии розацеа. Особый интерес представляют методы активной физиотерапии розацеа (лазеротерапия, микротоковая терапия, озонотерапия).

Ключевые слова: розацеа; оксидативный стресс; лазеротерапия; микротоковая терапия; озонотерапия.

METHODS OF ACTIVE PHYSICAL THERAPY BYPASSING ROSACEA (REVIEW)

O. A. Bitkina[1], K. S. Pershina[1], K. N. Kontorshchikova[1, 2], A. A. Dmitrieva[2], R. Thiele[3]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

[2]National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod;

[3]Ebim research group Faculty of Medicine Sigmund Freud Private, University, Vienna

Rosacea, one of the most common dermatoses, is a multifactorial disease with a chronic relapsing course, localized mainly on the facial skin and is accompanied by the occurrence of transient or persistent erythema, telangiectasias, papulo-pustular elements and nodes. Numerous factors are involved in the pathogenesis of rosacea, such as impaired epidermal barrier function, inflammation mediated by cathelicidin antimicrobial peptide, impaired vascular reactivity, increased innate immunity, neurogenic inflammation, angiogenesis, fibrosis, and hypercolonization by *Demodex folliculorum* mites. The management of rosacea requires an interdisciplinary approach, consisting of adequate general measures, local and/or systemic therapy, physiotherapy methods aimed at various symptoms. The therapy choice depends on the severity of the pathological process, taking into account factors that can provoke an exacerbation of the disease. The review presents an analysis of the possibilities of various methods of rosacea therapy. The methods of active physiotherapy of rosacea (laser therapy, microcurrent therapy, ozone therapy) are noteworthy.

Key words: rosacea; oxidative stress; laser therapy; microcurrent therapy; ozone therapy.

ВВЕДЕНИЕ

В России, согласно литературным данным, на долю розовых угрей (розацеа) приходится около 5% всех дерматологических диагнозов. Встречается эта патология преимущественно у лиц старше 30 лет. Основной пик заболеваемости розацеа приходится на возраст 40–60 лет. На частоту возникновения розацеа влияют гендерные признаки, соотношение больных мужчин и женщин составляет 1,5–2,0:1,0 [1].

Появлению розацеа способствуют генетически обусловленное расположение терминальных сосудов при 1-м и 2-м фототипах кожи по Фицпатрику и повышенная сосудистая реактивность.

Психоэмоциональные факторы провоцируют снижение выработки эндорфинов и нарушение работы калликреин-кининовой системы, регулирующей тонус сосудов. В последние годы активно изучается влияние микроорганизмов на развитие розацеа. В ряде научных публикаций подтверждено значение *Demodex folliculorum* в патогенезе данного заболевания.

Ключевую роль в патогенезе розацеа играет кожный воспалительный процесс. Воспаление инициируется при участии TLR2 (Toll-like receptors) кератиноцитов. Эти трансмембранные структуры могут активироваться физическими факторами (УФО, высокие и низкие температуры), рядом антигенов (хитиновая оболочка *D. folliculorum*, гликопротеиды бактерии *B. oleronius*), нейропептидами стресса (нейроиммунные механизмы) или формированием висцерокутанных рефлексов. Обнаружено, что уровни кателицидина, трипсиноподобной сериновой протеазы калликреина 5 (KLK5) и Toll-like Receptor 2 (TLR2) у пациентов с розацеа повышены [2, 3].

Основными в патогенезе розацеа являются:

— патология врожденного и адаптивного иммунитета [4]. Ведущую роль в патогенезе розацеа отводят ангионеврозу с преимущественным поражением сосудов лица как проявлению вегетососудистой дистонии [5];

— повышенное размножение клеща *Demodex folliculorum*, наблюдаемое при повышении температуры кожи уже на 0,1°C в результате расширения сосудов и создающее дополнительный «порочный круг» патогенеза розацеа [6, 7];

— сопутствующие физико-химические изменения в соединительной ткани дермы и изменения сальноволосяного аппарата;

— оксидативный стресс;

— возможная связь с коморбидной патологией (нарушение гормонального равновесия, дисфункции эндокринной и нервной систем, заболевания желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с *Helicobacter pylori)* [8]. *H. pylori* обнаруживается у 67% больных розацеа. Появление приливов на лице связывают с активацией вазоактивных пептидов под действием *H. pylori,* с накоплением токсинов, оказывающих сосудорасширяющий эффект [9]. *H. pylori* вырабатывает большое количество ацетальдегида, который образуется в результате метаболизма этанола или углеводов и циркулирует в крови в течение длительного времени. Ацетальдегид метаболизируется в печени ферментом CYP2E1 (p-450). Установлена связь между розацеа и высоким уровнем аутоантител к щитовидной железе, пролактина и СРБ, что свидетельствует о важности иммуно-эндокринных взаимодействий [10]. Изучается взаимосвязь розацеа с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом [11].

Риск развития рака щитовидной железы занимает 1-е место среди злокачественных образований, ассоциированных с розацеа [12]. На 2-м месте — базальноклеточная карцинома, далее — глиома, рак печени, рак груди и немеланомный рак кожи [13].

Общепризнанной классификации розацеа в настоящее время нет. Принято выделять 4 подтипа заболевания и один особый вариант — гранулематозная розацеа [13].

Различают следующие основные подтипы розацеа: эритематозно-телеангиэктатический (I), папулопустулезный (II), фиматозный (III), глазной (IV). I подтип характеризуется появлением сначала преходящей, а затем стойкой эритемы преимущественно в центральной зоне лица. При II подтипе возникают папулы и пустулы на фоне стойкой эритемы в центральной части лица. III подтип — наблюдаются утолщение кожи, ее неравномерная бугристость и формирование шишковидных образований — фим. IV подтип (офтальморозацеа) может развиваться, по данным разных авторов, у 20–60% больных розацеа [14].

ПАТОГЕНЕЗ РОЗАЦЕА

Состояние окислительного стресса при розацеа

Окислительный стресс — это изменение клеточной среды под влиянием некоторых патологических факторов, обусловленное дисбалансом между свободными радикалами, продукцией активных форм кислорода (АФК) в системе окисления и антиоксидантной защитой, что может вызвать апоптоз клеток и повреждение тканей, а также потенциально способно повлиять на весь организм [15, 16].

С окислительным стрессом связаны нарушение передачи окислительно-восстановительных сигналов и молекулярная аномалия регулятора. Избыточные уровни АФК могут привести к необратимому повреждению различных молекул, таких как белок, ДНК и липиды. Повышенные уровни ИЛ-1 и ФНО α вызывают повреждение кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток, что приводит к рекрутированию лейкоцитов из периферической крови в ткани [17].

В недавних исследованиях показано, что воспалительный процесс при розацеа связан с продукцией нейтрофилами АФК [17, 18]. Согласно этим публикациям, повышенные уровни содержания АФК вместе со сниженным уровнем антиоксидантов ответственны за патогенез розацеа. Уровни АФК оценивались в образцах биопсии кожи от пациентов с розацеа и здоровых людей, при этом наблюдалась более высокая активность АФК в поражениях кожи при розацеа, чем у здоровых людей.

О дефектах антиоксидантной системы у пациентов с розацеа свидетельствуют уровни общего антиоксидантного потенциала в сыворотке, активность параоксоназы и арилэстеразы в сыворотке [17], активность супероксиддисмутазы.

В наблюдениях исходных параметров продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков плазмы, активности фермента супероксиддисмутазы и общей антиоксидантной активности плазмы обнаружен дисбаланс в про- и антиоксидантной системах у больных розацеа [19].

Роль клеща Demodex folliculorum

Потенциальными триггерами для возникновения и поддержания повышенной экспрессии TLR2 кератиноцитами являются сапрофитные клещи рода *Demodex* и ассоциированные с ними бактерии *Bacillus oleronius* и *Staphylococcus epidermidis*. К патогенным свойствам клеща относят его способность вызывать механическое разрушение хелицерами эпителиальных клеток, выстилающих фолликул, а также инициировать формирование в дерме гранулем и воспалительных лимфогистиоцитарных инфильтратов. Клинические характеристики розацеа зависят не только от плотности заселения кожи клещом, но и от выраженности воспалительной реакции в ответ на присутствие паразита. Формирование розацеа, возможно, создает благоприятную почву для жизнедеятельности и размножения клеща, который, в свою очередь, способствует ухудшению клинической симптоматики заболевания, усиливая в частности интенсивность субъективных ощущений (зуд, парестезии и др.).

Нарушения микроциркуляции при розацеа

Одной из причин нарушения регионального кровоснабжения и микроциркуляции является эндотелиальная дисфункция, которая может приводить к спазму сосудов, усиленному тромбообразованию и усиленной адгезии лейкоцитов к эндотелию. В клинической практике функциональную активность эндотелия оценивают в пробах с вазоактивными веществами — хлоридом ацетилхолина и нитроглицерином.

При розацеа выявлены аномалии эндотелия капилляров, представленные его утолщением, разрывами базальной мембраны и недостаточно плотным сочленением клеток эндотелиального слоя. Известно, что препарат сулодексид оказывает эндотелиопротективное действие, которое изучено в экспериментальных и клинических исследованиях. Сулодексид способствует восстановлению структурной и функциональной целостности эндотелия и нормальной плотности отрицательного заряда клеточной мембраны сосудов, улучшает микроциркуляцию, нормализует реологические свойства крови.

Особенности микроциркуляции в области розацеа: при эритематозной стадии доминирует феномен артериальной гиперемии, а при папулезной преобладает венозное полнокровие, что коррелирует с клиническими данными [19].

При всех стадиях розацеа наблюдаются нарушения микроциркуляции как в области кожи лица, так и в других областях, что указывает на системность сосудистых нарушений и подтверждено результатами допплерографических исследований при различных стадиях розацеа и в различных областях (непораженная кожа лица, кожа лица в области розацеа, кожа тыла кисти). У пациенток с эритематозной стадией объемная скорость кровотока в области розацеа на 25% выше, чем в непораженной коже лица. У больных с папулезной и гипертрофической стадиями показатель объемной скорости кровотока в области розацеа на 10% ниже, чем в непораженной коже лица [19].

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РОЗАЦЕА

Одной из тенденций современной медицины является применение неинвазивных органосохраняющих методов исследования. Современные неинвазивные диагностические методы, широко используемые в практической дерматологии, позволяют быстро и эффективно провести морфофункциональную оценку кожных структур без нарушения их целостности на различных этапах работы с пациентом. К таким методам относятся:

— оценка функциональных параметров кожи лица;
— ближнепольная резонансная СВЧ-томография;
— дерматоскопия;
— допплерография;
— ультразвуковое сканирование.

Оценка функциональных параметров кожи лица

Диагностический комплекс Multi Skin Test Center является новейшей моделью серии с обновленным дизайном и оценивает широкий спектр параметров кожи: увлажненность, жирность, пигментация и эритема кожи, эластичность, индекс трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ), температура, pH поверхности кожи. Прибор позволяет провести максимально объективную и профессиональную диагностику типа кожи (в том числе фототипа), определить биологический возраст, причины сухости кожи.

Ближнепольная резонансная СВЧ-томография

С помощью этого метода визуализируют структуру биологических тканей на основе пространственного распределения их электродинамических характеристик диэлектрической проницаемости и проводимости, характеризующих тип и структурные особенности биообъекта [20].

Дерматоскопия

Это неинвазивный метод визуальной оценки пораженной кожи с использованием оптических линз с 10-кратным увеличением. В России данный метод стал применяться лишь в последние несколько лет, и он постепенно делается важным инструментом в диагностике большинства дерматозов [21]. По данным A. Lallas и соавт. [21, 22], при дерматоскопии у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа выявляются множественные расширенные сосуды полигональной формы. Также у пациентов с розацеа при дерматоскопии наблюдались фолликулярные пробки, поверхностные чешуйки, а у 2 пациентов — клещи рода *Demodex*. После курса лечения в большинстве случаев полигональные сосуды уменьшаются и исчезают. Дерматоскопически при папуло-пустулезном подтипе наблюдаются менее выраженные полигональные сосуды. Возможна ранняя диагностика микроскопических пустул, которые пока нельзя наблюдать визуально. Кроме того, при данном подтипе чаще наблюдаются фолликулярные поражения — пробки, расширенные устья фолликулов, комедоны. При дерматоскопии фиматозной формы розацеа, помимо патологии фолликулов, можно наблюдать бесструктурные массы красно-желтого цвета — секрет гиперплазированных сальных желез. Следует помнить, что при вульгарных акне обнаруживаются фолликулярные пробки, комедоны, расширенные устья фолликулов, папулы, пустулы, но при этом отсутствует аномальный сосудистый рисунок [23].

Допплерография

В ходе комплексного обследования с использованием допплерографии пораженной и интактной кожи лица, тыла кисти установлено, что при всех стадиях розацеа наблюдаются нарушения микроциркуляции как в области пораженных участков, так и в других областях. Это указывает на системность сосудистых нарушений при данном заболевании [24].

Ультразвуковое сканирование

В дерматологии используются следующие возможности ультразвукового метода: измерение толщины слоев кожи, глубины распространения и границ новообразований, контроль и определение терапевтических эффектов при ряде дерматозов, оценка возрастных изменений, оценка развития и регресса первичных и вторичных элементов и др.

ЛЕЧЕНИЕ РОЗАЦЕА

Поскольку симптомы розацеа развиваются из-за различных патофизиологических причин, терапевтический режим в большинстве случаев будет состоять из комбинаций топических препаратов с системной или физиотерапией или из того и другого [25].

Несомненно, розацеа относится к заболеваниям, течение которых в большинстве случаев можно контролировать. При лечении розацеа добиваются следующих целей: облегчение симптомов заболевания (уменьшение гиперемии лица, количества папул

и пустул), предотвращение прогрессирования или его отсрочка, достижение длительной ремиссии, профилактика обострений, устранение косметического дефекта, улучшение качества жизни пациента [26].

Системная терапия розацеа

Несмотря на неясность роли микроорганизмов в патогенезе розацеа, достоверно показан эффект применения антибактериальных препаратов. Тетрациклин и его производные регулируют воспалительный ответ путем угнетения продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, а также активных форм кислорода [26].

Широкое использование при лечении тяжелых форм розацеа получил изотретиноин. К данному препарату не развивается резистентность, как к большинству антибиотиков, однако невозможность его применения у беременных и планирующих беременность женщин ограничивает его использование [27].

Местная терапия розацеа

Особый интерес представляют наружные препараты, продемонстрировавшие в исследованиях за рубежом свою эффективность при лечении торпидных эритематозных и папуло-пустулезных форм розацеа — 1% крем ивермектин и 0,5% гель бримонидина тартрат (в России препараты зарегистрированы под торговыми названиями *Солантра* и *Мирвазо Дерм* соответственно, производство компании «Лаборатория Галдерма», Франция) [28].

Ивермектин относится к группе авермектина, который оказывает противовоспалительное действие путем подавления выработки провоспалительных цитокинов, индуцированной липополисахаридами.

Ивермектин также действует на клещей *Demodex folliculorum*, главным образом посредством селективного связывания и высокого сродства к глутамат-регулируемым хлорным каналам, находящимся в нервных и мышечных клетках беспозвоночных. Препарат показан для лечения папуло-пустулезного подтипа розацеа у пациентов 18 лет и старше, применяется наружно на кожу лица 1 раз в сутки ежедневно на протяжении всего курса лечения — до 4 мес [29, 30].

Физиотерапевтическое лечение

Фотодинамическая терапия

Суть данного современного метода лечения заключается в избирательной деструкции клеток после нанесения фотосенсибилизаторов, таких как предшественники протопорфирина IX (ПП–IX): 5-аминолевулиновая кислота (АЛК) или метиламинолевулинат (МАЛ) [31] — в результате воздействия лазером или источником широкополосного света.

Предшественники фотосенсибилизатора накапливаются в сальных железах кожи и затем включаются в метаболический путь синтеза гема с образованием больших количеств ПП–IX, который является светочувствительным веществом. Под воздействием видимого спектра и в присутствии кислорода фотосенсибилизатор генерирует активные формы кислорода и способен вызывать селективную фототоксичность в отношении бактерий и целевых сальных желез [32].

Для активации ПП–IX в современной практике используется ряд лазерных и широкополосных источников света, в частности светодиодные источники, люминесцентные лампы, интенсивный импульсный свет и импульсный окрашенный лазер. Эти источники света нацелены на два основных пика поглощения ПП–IX в полосе Соре — 400–417 и при 630 нм [33].

Максимальный пик поглощения протопорфирина находится в полосе Соре, но в большинстве исследований для лечения акне применялась ФДТ на основе красного света в качестве источника, так как он глубже проникает в ткани целевых сальных желез, чем синий свет [34].

Микротоковая терапия

В основе этого метода лежит воздействие на организм слабым модулированным импульсным электрическим током силой 10–600 мкА с частотой 0,1–1000 Гц и напряжением 11–14 В. Отличительной особенностью аппаратов микротоковой терапии является наличие двух независимых генераторов тока различной частоты, обеспечивающих частотную интерференцию и инверсию полярности импульсов. Это позволяет избегать эффекта привыкания тканей к воздействию тока и увеличивать эффективность электрического импульса на 40–60% (увеличивается глубина проникновения импульса в ткани, усиливается его воздействие на мембрану клеток).

Микротоковая терапия приводит к активизации внутриклеточных метаболических процессов, оказывает лимфодренирующее действие, улучшает микроциркуляцию и ускоряет регенерацию тканей. Процедуры проводятся 2–3 раза в неделю, от 3 до 10 на курс в зависимости от клинического течения розацеа. Микротоковая терапия способна восстанавливать барьерную функцию эпидермиса при дерматозах [35].

Криотерапия

Перспективным методом лечения является контактное криовоздействие, что обеспечивает быстрое пропитывание кожи жидким хладагентом, а при контакте со средой — интенсивное испарение жидкого азота и поддержание стабильной температуры процесса без приморaживания к тканям [36]. При криомассаже в результате поверхностного воздействия жидкого азота происходит сужение (вазоконстрикция) кровеносных сосудов с последующим расширением (вазодилатацией) не только действующих, но

и резервных капилляров, что значительно усиливает приток крови к тканям кожи и улучшает их трофику. Отмечаются лимфодренажный, иммуномодулирующий эффекты, происходит активизация клеточного обмена, регенеративных процессов.

Криотерапия при розацеа показана независимо от стадии заболевания. Интенсивность криомассажа зависит от формы розацеа и типа кожи. Температура наконечника устройства в зоне контакта с поверхностью кожи составляет …−100…−120°С, и, несмотря на условия сверхнизкой температуры, при экспозиции, измеряемой секундой, создается терапевтический эффект криолечения. У пациентов, получавших курс криостимуляции, с увеличением количества процедур наблюдалось уменьшение числа особей клеща *Demodex* и яиц. Многие взрослые особи клеща были разрушены или неподвижны, нимфы разорваны и скручены.

По окончании терапии констатировано исчезновение клещей. На этом фоне отмечено улучшение субъективных ощущений: исчезали зуд, жжение. Состояние кожи лица у пациентов с розацеа после криостимуляции значительно улучшается [37].

Озонотерапия

Методики применения озонотерапии в дерматовенерологии и косметологии различны, к ним относятся мезоозонотерапия, малая аутогемоозонотерапия, внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора, метод озоновых камер, аппликации озонированного оливкового масла и озонидсодержащих наружных препаратов [38].

Характеристики и эффекты данного физического фактора, действующие на патологические процессы и происходящие при розацеа, подтверждают целесообразность озонотерапии, но требуют дальнейших исследований в данном направлении.

Несмотря на большое внимание, уделяемое дерматологами вопросам этиологии и патогенеза розацеа, лечение этого заболевания продолжает оставаться сложной задачей. Обращает на себя внимание факт, что эффективность средств, официально рекомендуемых для терапии розацеа, связывают с их антиоксидантным и противовоспалительным действием. Поэтому озонотерапия, обладающая этими свойствами, должна рассматриваться как вариант терапии этого заболевания. Дополнительным преимуществом разработанной нами методики лечения розацеа локальными инъекциями O_3/O_2-смеси являются хорошая переносимость, отсутствие повышения температуры поверхности кожи лица по сравнению со многими наружными препаратами, создающими эффект окклюзии на поверхности кожи. Известно, что розацеа относится к симптомокомплексу «чувствительной кожи», с чем связаны многочисленные ограничения в плане применения наружных препаратов и физиотерапевтических методик, однако озонотерапия зарекомендовала себя как метод косметологической реабилитации больных тяжелыми формами розацеа [18, 39].

Лазеротерапия

Исследования последних лет показали, что лазеротерапия — наилучший метод, обеспечивающий наиболее продолжительный и эффективный результат лечения розацеа.

Энергетические характеристики лазера можно поделить на низкоэнергетические с плотностью мощности менее 100 мВт/см^2 и высокоэнергетические с плотностью мощности более 10 Вт/см^2. Мощность лазера напрямую влияет на фотобиологические эффекты, которые он вызывает. Низкоинтенсивное лазерное излучение сопряжено с фотохимическими реакциями [40, 41].

Фототермические эффекты высокоинтенсивного лазерного излучения (ВЛИ) вызывают локальную деструкцию ткани в виде фотодинамического действия, фотокоагуляции или фотоабляции [42].

Избирательное действие ВЛИ объясняется теорией селективного фототермолиза (СФТ), согласно которой для повреждения или разрушения целевого хромофора необходимо, чтобы коэффициент поглощения мишени и окружающей ткани максимально различался, а продолжительность импульса была меньше или равна времени термической релаксации. СФТ позволяет воздействовать на ткани-мишени, практически не повреждая окружающие ткани. Хромофором, на который направлено воздействие при терапии сосудистых образований, является оксигемоглобин.

Наибольшее поглощение излучения оксигемоглобином происходит при длине волны 18, 542, 577 нм. В результате поглощения оксигемоглобином лазерного излучения сосуд подвергается воздействию энергии и коагулируется.

Для лечения сосудистой патологии кожи применялись различные виды лазера. В 1970 г. большим достижением лазеротерапии в лечении сосудистых образований стал аргоновый лазер с длиной волны 488 и 514 нм, но ввиду таких последствий, как образование рубцов и депигментаций, данный метод потерял актуальность. Сегодня для лечения телеангиэктазий на лице лучше использовать длинноволновые (577 и 585 нм) лучи и импульсный лазер на красителях (ИЛК) (585 нм) с низкой плотностью энергии 1,5 Дж/см^2 или 3,0 Дж/см^2. За один сеанс осуществляют один проход, процедуры проводят один раз в неделю курсом 3–4 сеанса. Волна длиной 595 нм лучше проникает в ткани по сравнению с волной 585 нм, но степень поглощения излучения оксигемоглобином уменьшается после 585 нм. По этой причине для увеличения глубины проникновения ИЛК с длиной волны 595–600 нм требуется дополнительное повышение плотности потока излучения на 20–50% по сравнению с ИЛК с длиной волны 585 нм.

Улучшение клинической картины розацеа может быть достигнуто наложением импульсов с меньшей

плотностью светового потока, но с большей длительностью, что позволяет также избежать появления пурпуры после лечения.

В лечении розацеа также эффективны генераторы интенсивного импульсного света (Intense Pulsed Light, IPL) с длиной волны 500–1200 нм и максимумом эмиссии в диапазоне 530–700 нм. При поверхностных телеангиэктазиях диаметром до 0,3 см действенный эффект отмечен при длине волны 530–600 нм (желто-зеленый спектр) [43]. Несмотря на то, что излучение с большой длиной волны проникает глубже, уровень поглощения энергии оксигемоглобином уменьшается. Поэтому для компенсации снижения абсорбции энергии требуется увеличение плотности потока излучения, что и применяется в данном типе устройств. Таким образом, эффективно нагреваются как поверхностные, так и глубоко расположенные сосуды, размер пятна, образуемого излучением, также достаточно велик. Другим вероятным преимуществом IPL является то, что энергия лазерного излучения доставляется к ткани-мишени с помощью импульса большей длительности. Это ведет к более равномерному нагреванию, коагуляции всего патологически измененного сосуда.

Современное лазерное лечение розацеа заключается в комбинации различных лазерных методов.

Оптимизировать клинический результат и уменьшить риск побочных эффектов возможно при сочетанном применении фракционного неселективного лазера и IPL; углекислотного (CO^2) лазера и радиочастотной (Radio Frequency, RF) технологии, лазера и фотодинамической терапии (ФДТ).

Для лечения телеангиэктазий лица наиболее эффективны длинноволновые (577, 585 и 1064 нм) лазерные установки и импульсный лазер на красителях (585 нм) с низкой плотностью энергии (1,5 или 3,0 Дж·см^2), поскольку целевым хромофором при данных воздействиях является преимущественно оксигемоглобин.

Импульсный лазер на красителях излучает импульсный желтый свет и проникает в сосочковый слой дермы на глубину 0,2 мм. Использование лазеров первого поколения с короткой длительностью импульса, малым размером пятна и высокой плотностью энергии часто сопровождалось осложнениями, особенно пурпурой, которая появлялась сразу после лечения и сохранялась в течение 14 дней. Последние модели импульсного лазера на красителях имеют длительность импульса 1,5–40 мс, большие размеры пятна эллиптической формы 2–7 мм и длину волны 590, 595 и 600 нм, что обеспечивает более глубокое проникновение лазерного излучения в кожу и высокую эффективность термокоагуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, методы терапии розацеа в текущий период активно развиваются, перспективным направлением являются совершенствование методов их инструментального контроля с помощью неинвазивных методик и создание комбинированных методик лечебного воздействия. Лечение розацеа направлено на подавление воспалительного процесса, разрешение высыпаний, предотвращение развития рецидивов и осложнений заболевания, улучшение качества жизни пациентов. Применяется широкий спектр системной (антибиотики из группы тетрациклинов и макролидов, метронидазол, изотретиноин и др.) и наружной (азелаиновая кислота, топический метронидазол, топические ретиноиды, пимекролимус и др.) терапии. Развивается направление нутрициологической поддержки больных розацеа. Однако все методы наружной и местной терапии постепенно теряют актуальность в связи не только с побочными эффектами, но и с низкой эффективностью по сравнению с лазерным излучением и интенсивным импульсным светом. Системы интенсивного импульсного света и лазеры в ряде исследований показали высокую эффективность в лечении таких симптомов розацеа, как телеангиэктазии и эритема, что делает их особенно актуальными в терапии больных с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа.

Постоянный поиск оптимального подхода к терапии данного дерматоза привел к достижениям в области лазерных технологий, позволивших сделать огромный шаг в этом направлении. Для получения положительного результата в лечении розацеа необходимо учитывать индивидуальные особенности организма, степень клинических проявлений, возможность редких вариантов заболевания, наличие коморбидного фона. Перспективным направлением является создание алгоритмов сочетанной физиотерапии розацеа с использованием новых методов инструментального контроля состояния кожи лица.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chauhan N., Ellis D.A. Rosacea: patophyziology and management principles. *Facsial Plast Surg Clin North Am* 2013; 21(1): 127–136.

2. Duman N., Ersoy Evans S., Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(9): 1165–1169.

3. Rainer B.M., Fischer A.H., Luz Felipe da Silva D., Kang S., Chien A.L. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity dependent manner: results of a case control study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(4): 604–608, https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.009.

4. Дел Россо Д. Розацеа кожи: патогенез, клинические проявления, современные рекомендации по тактике ведения пациентов. *Вестник дерматологии и венерологии* 2016; 2: 21–31. Del

Rosso J.Q. Cutaneous rosacea: a thorough overview of pathogenesis, clinical presentations, and current recommendations on management. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2016; 2: 21–31.

5. Мимов А.В., Котенко К.В., Круглова Л.С. Комбинированное применение импульсного лазерного излучения и ультразвукового воздействия в лечении больных розацеа. *Вестник новых медицинских технологий* 2013; 1: 1–3. Mimov A.V., Kotenko K.V., Kruglova L.S. Combined use of pulsed laser radiation and ultrasound exposure in the treatment of rosacea. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* 2013; 1: 1–3.

6. Steinhoff M., Schauber J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(6 Suppl 1): S15–26.

7. Jarmuda S., O'Reilly N., Zaba R., Jakubowicz O., Szkaradkiewicz A., Kavanagh K. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol* 2012; 61(Pt 11): 1504–1510.

8. Boixeda de Miquel D., Vazquez Romero M., Vazquez Sequeiros E., Foruny Olcina J.R., Boixeda de Miquel P., Lopez San Roman A., Aleman Villanueva S., Martin de Argila de Prados C. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy in rosacea patients. *Rev Esp Enfer Dig* 2016; 98(7): 501–509.

9. Egeberg A., Weinstock L.B., Thyssen E.P., Gislason G.H., Thyssen J.P. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2017; 176(1): 100–106, https://doi.org/10.1111/bjd.14930.

10. Berksoy Hayta S., Guner R., Cam S., Akyol M. Rosacea is associated with thyroid autoimmunity: a case control study. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2018; 14(2): 248–251, https://doi.org/10.4183/aeb.2018.248.

11. Akin Belli A., Ozbas Gok S., Akbaba G., Etgu F., Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatol* 2016; 26(3): 260–264.

12. Marchitto M.C., Chien A.L. Rosacea and associated comorbidities: a Google search trends analysis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2020; 13(7): 36–40.

13. Tjahjono L.A., Cline A., Huang W.W., Fleischer A.B. Jr., Feldman S.R. Rosacea: relative risk versus absolute risk of malignant comorbidities. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(2): 623–624, https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.013.

14. Weinkle A.P., Doktor V., Emer J. Update on the management of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8: 159–177.

15. Su L.-J., Zhang J.-H., Gomez H., Murugan R., Hong X., Xu D., Jiang F., Peng Z.Y. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 5080843.

16. Dong C., Zhang N.-J., Zhang L.-J. Oxidative stress in leukemia and antioxidant treatment. *Chin Med J (Engl)* 2021; 134(16): 1897–1907.

17. Takci Z., Bilgili S.G., Karadag A.S., Kucukoglu M.E., Selek S., Aslan M. Decreased serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(2): 367–370.

18. Биткина О.А., Конторщикова К.Н., Гречканева О.А., Трунтаева Ю.А. Озонотерапия розацеа в практике косметолога. *Пластическая хирургия и косметология* 2014; 4: 583–588. Bitkina O.A., Kontorshchikova K.N., Grechkaneva O.A., Truntaeva Yu.A. Ozone therapy of rosacea in the practice of a cosmetologist. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya* 2014; 4: 583–588.

19. Аравийская Е.Р., Самцов А.В. *Розацеа. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа*; 2015; 19 с. Araviiskaya E.R., Samtsov A.V. *Rozatsea. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh rozatsea* [Rosacea. Federal clinical guidelines for the management of rosacea patients]; 2015; 19 p.

20. Мартусевич А.К., Янин Д.В., Богомолова Е.Б., Галка А.Г., Клеменова И.А., Костров А.В. Возможности и перспективы применения СВЧ-томографии в оценке состояния кожи. *Биомедицинская радиоэлектроника* 2017; 12: 3–12. Martusevich A.K., Yanin D.V., Bogomolova E.B., Galka A.G., Klemenova I.A., Kostrov A.V. Possibilities and perspectives of the use of microwave tomography in estimation of skin state. *Biomeditsinskaya radioelektronika* 2017; 12: 3–12.

21. Lallas A., Argenziano G., Apalla Z., Gourhant J.Y., Zaballos P., Di Lernia V., Moscarella E., Longo C., Zalaudek I. Dermoscopic patterns of common facial inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(5): 609–614.

22. Lallas A., Argenziano G., Longo C., Moscarella E., Apalla Z., Koteli C., Zalaudek I. Polygonal vessels of rosacea are highlighted by dermoscopy. *Int J Dermatol* 2014; 53(5): e325–327.

23. Киттлер Г., Розендаль К., Кэмерон А., Цандль Ф. *Дерматоскопия. Алгоритмический метод, основанный на анализе узора*. Гданьск: Melanoma Signature; 2014. Kittler G., Rozendal' K., Kemeron A., Tsandl' F. *Dermatoskopiya. Algoritmicheskiy metod, osnovannyy na analize uzora* [Dermatoscopy. Algorithmic method based on pattern analysis]. Gdansk: Melanoma Signature; 2014.

24. Haydonta V., Bernard B.A., Fortunel N.O. Age-related evolutions of the dermis: clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech Ageing Dev* 2019; 177: 150–156.

25. Mills O.H., Rizer R.L., Fried R.G., Kligman A.M., Trookman N.S., Stoudemayer T. Rosacea: alternative approaches to research and therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(2): P4–P4.

26. Van Zuuren E.J., Graber M.A., Hollis S., Chaudhry M., Gupta A.K. Interventions for rosacea. *Cochrane database Syst Rev* 2004; 1: CD003262.

27. Мельниченко Н.Е., Корнеева Л.С., Чехута Е.С. Опыт применения системных ретиноидов в лечении тяжелых форм розацеа. *Дерматология в России* 2018; S1: 106–109. Mel'nichenko N.E., Korneeva L.S., Chekhuta E.S. Experience in the use of systemic retinoids in the treatment of severe forms of rosacea. *Dermatologiya v Rossii* 2018; S1: 106–109.

28. Stein L., Kircik L., Fowler J., Tan J., Draelos Z., Fleischer A., Appell M., Steinhoff M., Lynde C., Liu H., Jacovella J. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(3): 316–323.

29. Taieb A., Ortonne J.P., Ruzicka T., Roszkiewicz J., Berth-Jones J., Peirone M.H., Jacovella J.; Ivermectin Phase III study group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0,75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol* 2015; 172(4): 1103–1110, https://doi.org/10.1111/bjd.13408.

30. Stein Gold L., Kircik L., Fowler J., Jackson J.M., Tan J., Draelos Z., Fleischer A., Appell M., Steinhoff M., Lynde C., Sugarman J., Liu H., Jacovella J.; Ivermectin Phase 3 Study Group. Long-

term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(11): 1380–1386.

31. Владимиров В.В., Олисова О.Ю., Вертиева Е.Ю., Горячкина М.В., Смирнов К.В. Фотодинамическая терапия при лечении вульгарных угрей. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2014; 5: 54–58. Vladimirov V.V., Olisova O.Yu., Vertieva E.Yu., Goryachkina M.V., Smirnov K.V. Photodynamic therapy in acne vulgaris. *Rossijskij zurnal koznyh i venericeskih boleznej* 2014; 5: 54–58.

32. Ozog D.M., Rkein A.M., Fabi S.G., Gold M.H., Goldman M.P., Lowe N.J., Martin G.M., Munavalli G.S. Photodynamic therapy: a clinical consensus guide. *Dermatol Surg* 2016; 42(7): 804–827, https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000800.

33. Андреев Д.А., Завьялов А.А., Ермолаева Т.Н., Фисун А.Г., Полякова К.И., Дубовцева В.А., Максимова Т.Е. Фотодинамическая терапия — актуальная медицинская технология в лечении вульгарных акне. *Вестник дерматологии и венерологии* 2019; 95(6): 44–54, https://doi.org/10.25208/0042–4609–2019–95–6–44–54. Andreev D.A., Zavyalov A.A., Ermolaeva T.N., Fisun A.G., Polyakova K.I., Dubovtseva V.A., Maksimova T.E. Photodynamic therapy as an up-to-date medical technology for the treatment of vulgar acne. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2019; 95(6): 44–54, https://doi.org/10.25208/0042–4609–2019–95–6–44–54.

34. Boen M., Brownell J., Patel P., Tsoukas M.M. The role of photodynamic therapy in acne: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18(3): 311–321, https://doi.org/10.1007/s40257–017–0255–3.

35. Круглова Л.С., Агафонова Е.В., Софинская Г.В. Современные тенденции в лечении розацеа. *Kosmetik international* 2018; 1: 76–85. Kruglova L.S., Agafonova E.V., Sofinskaya G.V. Current trends in the treatment of rosacea. *Kosmetik international* 2018; 1: 76–85.

36. Steinhoff M., Schmelz M., Schauber J. Facial erythema of rosacea — aetiology, different pathophysiologies and treatment options. *Acta Derm Venereol* 2016; 96(5): 579–586, https://doi.org/10.2340/00015555–2335.

37. Тлиш М.М., Колесникова Н.В., Гюнтер В.Э., Стеблюк А.Н., Марченко Е.С., Шавилова М.Е., Церковная А.А. Возможности использования криотерапии у пациентов с офтальморозацеа *Офтальмологические ведомости* 2018; 11(4): 7–14, https://doi.org/10.17816/OV1147–14. Tlish M.M., Kolesnikova N.V., Gyunter V.E., Steblyuk A.N., Marchenko E.S., Shavilova M.E., Tserkovnaya A.A. Possibilities of using cryotherapy in patients with ocular rosacea. *Oftalmologicheskie vedomosti* 2018; 11(4): 7–14, https://doi.org/10.17816/OV1147–14.

38. Liu L., Zeng L., Gao L., Zeng J., Lu J. Ozone therapy for skin diseases: cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J* 2022, https://doi.org/10.1111/iwj.14060.

39. Масленников О.В., Конторщикова К.Н., Грибкова И.А. *Руководство по озонотерапии*. Н. Новгород; 2015. Maslennikov O.V., Kontorshchikova K.N., Gribkova I.A. *Rukovodstvo po ozonoterapii* [Guide to ozone therapy]. Nizhniy Novgorod; 2015.

40. Moskvin S.V., Khadartsev A.A. *Laser blood illumination. The main therapeutic techniques*. Moscow; Tver: Triada; 2018; 64 p.

41. Шаршунова А.А., Круглова Л.С., Котенко К.В., Софинская Г.В. Этиопатогенез и возможности лазеротерапии эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2017; 16(6): 284–290. Sharshunova A.A., Kruglova L.S., Kotenko K.V., Sofinskaya G.V. Etiopathogenesis and the opportunities of laserotherapy of erythemato-teleangiectatic rosacea subtype. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya* 2017; 16(6): 284–290.

42. Bjerring P. Present and future trends of vascular and pigmented lasers. In: *9th EADV Spring Symposium*. Verona, Italy; 2012.

43. Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. *Физиотерапия в дерматологии*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2016; 304 с. Kruglova L.S., Kotenko K.V., Korchazhkina N.B., Turbovskaya S.N. *Fizioterapiya v dermatologii* [Physiotherapy in dermatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016; 304 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О.А. Биткина, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

К.С. Першина, аспирант кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

К.Н. Конторщикова, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

А.А. Дмитриева, студент магистратуры ФГАОУ ВО ННГУ им. Н.И. Лобачевского, институт биологии и биомедицины, кафедра молекулярной биологии и иммунологии, Нижний Новгород;

R. Thiele, Dr med, Ebim research group Faculty of Medicine Sigmund Freud Private University, Vienna.

Для контактов: Биткина Оксана Анатольевна,
e-mail: oksana381@yandex.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОДЕЛИ HOMA С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА RS7903146 *TCF7L2* СРЕДИ ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

УДК 616–056.52–055.2
3.1.19 — эндокринология
Поступила 12.01.2023

Ф. В. Валеева[1], Т. А. Киселева[1], М. С. Медведева[2], Д. Р. Исламова[1], И. Х. Валеева[1], Р. Г. Мансурова[3]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Казань;

[2]ГАУЗ «Городская поликлиника № 7», Казань;

[3]ГАУЗ «Городская поликлиника № 18», Казань

Ген *TCF7L2*, расположенный в 10q25.3, является ключевым геном, кодирующим внутриклеточный белок TCF7L2 в составе сигнального пути Wnt. Данный путь — филогенетически древний механизм регуляции развития и поддержания гомеостаза тканей. Большой интерес для исследователей представляет однонуклеотидная замена rs7903146 *TCF7L2*, показавшая сильную ассоциацию с риском развития нарушений углеводного обмена в различных популяциях, однако вопрос о механизме развивающихся нарушений остается малоизученным. Модель HOMA с расчетом индексов HOMA-IR и HOMA-%β позволяет оценить функциональное состояние β-клетки и степень чувствительности периферических тканей к действию инсулина. Также активно используется модифицированная методика расчета показателей HOMA, подразумевающая оценку индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (CP) и индекса, отражающего функционирование β-клетки HOMA-islet (CP-normal) с учетом тощакового уровня С-пептида.

Цель исследования — изучить ассоциацию полиморфного маркера rs7903146 *TCF7L2* с показателями общепринятой и модифицированной моделей HOMA среди женщин с избытком массы тела и ожирением.

Материалы и методы. Изучалась выборка из 71 женщины (средний возраст 42±12 лет, средний ИМТ 32,22±4,21 кг/м^2).

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что среди носительниц генотипа CC rs7903146 *TCF7L2* наблюдался более высокий уровень как индекса HOMA-IR, так и индекса HOMA-IR (CP) по сравнению с носительницами аллеля риска T. При сравнении уровней HOMA-%β и HOMA-islet (CP-normal) значимых различий выявлено не было.

Заключение. Таким образом, полиморфный маркер rs7903146 *TCF7L2* не связан непосредственно с выработкой инсулина β-клетками поджелудочной железы среди женщин с наличием избыточного веса, при этом носительницы аллеля T характеризуются лучшей чувствительностью периферических тканей к действию инсулина по сравнению с носительницами генотипа CC с избытком массы тела и ожирением.

Ключевые слова: HOMA; *TCF7L2;* инсулинорезистентность; β-клетка; ожирение; избыточная масса тела.

EVALUATION OF HOMA MODEL IN VIEW OF THE RS7903146 *TCF7L2* POLYMORPHIC MARKER AMONG OVERWEIGHT AND OBESE WOMEN

F. V. Valeeva[1], T. A. Kiseleva[1], M. S. Medvedeva[2], D. R. Islamova[1], I. H. Valeeva[1], R. G. Mansurova[3]

[1]Kazan State Medical University, Kazan;

[2]Polyclinic № 7, Kazan;

[3]Polyclinic № 18, Kazan

The *TCF7L2* gene, located at 10q25.3, is the key gene encoding the intracellular *TCF7L2* protein as part of the Wnt signaling pathway. This pathway is a phylogenetically ancient mechanism for regulating the development and maintenance of tissue homeostasis. The single nucleotide substitution rs7903146 *TCF7L2* is of great interest to researchers, it showed a strong association with the risk of developing carbohydrate metabolism disorders in various populations, but the question of the mechanism of developing disorders remains poorly understood. The HOMA model with the calculation of the HOMA-IR and HOMA-%β indices makes it possible to assess the functional state of the β-cell and the degree of sensitivity of peripheral tissues to the action of insulin. A modified method for calculating HOMA indicators is also actively used, it involving assessing the HOMA-IR insulin resistance index (CP) and the index reflecting the functioning of the HOMA-islet β-cell (CP-normal), taking into account the fasting level of C-peptide.

The aim of the research was to study the association of the polymorphic marker rs7903146 *TCF7L2* with the indicators of the generally accepted and modified HOMA models among overweight and obese women.

Materials and methods. A sample of 71 women (mean age 42±12 y. o., mean BMI 32.22±4.21 kg/m^2) was studied.

Results and discussion. It was found that among carriers of the CC rs7903146 *TCF7L2* genotype, a higher level of both the HOMA-IR index and the HOMA-IR index (CP) was observed compared with the carriers of the risk allele T. On comparing the levels of HOMA-%β and HOMA-islet (CP-normal) no significant differences were found.

Conclusion. Thus, the polymorphic marker rs7903146 *TCF7L2* is not directly associated with the production of insulin by pancreatic β-cells among overweight women, while carriers of the T allele are characterized by better sensitivity of peripheral tissues to the action of insulin compared to carriers of the CC genotype with overweight and obesity.

Key words: HOMA; *TCF7L2*; insulin resistance; β-cell; obesity; overweight.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является глобальной медико-социальной проблемой, что обусловлено значимым ростом распространенности этого заболевания во всех странах мира, включая Российскую Федерацию, преимущественно за счет сахарного диабета 2-го типа (СД 2). По последним данным, численность больных СД в мире за 10 лет увеличилась более чем в 2 раза (от 108 млн в 1980 г. до 463 млн в 2021 г.). Ожидается, что к 2030 г. число пациентов с СД достигнет 578 млн а к 2045 г. эта цифра будет составлять 700 млн человек [1].

СД 2 является мультифакторным, полигенным заболеванием. В настоящее время накоплено большое количество исследований, подтверждающих весомую роль генетических факторов. На сегодняшний день идентифицировано более 700 генетических вариантов, связанных с риском развития нарушений углеводного обмена и СД [2], вследствие чего становится все более актуальным изучение полиморфных маркеров генов, которые могут принимать участие в углеводном обмене, определяя развитие преддиабетических состояний и СД 2.

Гены, варианты которых предрасполагают к развитию нарушений углеводного обмена, можно разделить на два типа: гены, влияющие на развитие инсулинорезистентности периферических тканей, и гены, связанные с нарушениями пролиферации, дифференцировки и функции β-клеток поджелудочной железы. Большой интерес для исследователей представляет ген *TCF7L2*, полиморфизмы которого показали сильную ассоциацию с риском развития нарушений углеводного обмена в различных популяциях [3–5].

TCF7L2, расположенный в 10q25.3 [5], является ключевым геном, кодирующим внутриклеточный белок TCF7L2 в составе сигнального пути Wnt. Сигнальный путь Wnt — филогенетически древний механизм регуляции гомеостаза тканей за счет контроля пролиферации, дифференциации, миграции и апоптоза клеток. С помощью этого сигнального механизма регулируются процессы роста, функциональной активности и развития β-клеток [6].

Среди механизмов воздействия Wnt на клетку выделяют канонический (β-катенин-зависимый) путь и неканонические (β-катенин-независимые) пути. Неканонические пути отвечают за полярность клетки, модулируя реорганизацию цитоскелета и метаболизм внутриклеточного кальция. Канонический путь контролирует программы генной экспрессии, определяя судьбу клетки и ее морфогенез. В основе канонического пути лежит стабилизация цитоплазматического белка β-катенина. При отсутствии сиг-

нала β-катенин не активен и быстро деградирует. При активации клеток Wnt сигналом скорость деградации β-катенина снижается, в результате чего он накапливается в цитоплазме и входит в ядро. В ядре β-катенин связывается с транскрипционным фактором 7, активирует транскрипцию гена *TCF7L2*, который в свою очередь регулирует рост и развитие β-клеток поджелудочной железы [7].

Несмотря на то, что rs7903146 *TCF7L2* обладает выраженной ассоциацией с риском развития СД 2 в различных популяциях, механизм развития нарушений остается малоизученным. Анализ модели HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) позволяет в отдельности оценить функциональное состояние β-клетки и степень чувствительности периферических тканей к действию инсулина при развитии нарушений углеводного обмена [8].

Цель исследования — изучить ассоциацию полиморфного маркера rs7903146 *TCF7L2* с показателями общепринятой и модифицированной моделей HOMA среди женщин с избытком массы тела и ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения в исследование были женский пол, наличие избыточной массы тела или ожирения, определявшиеся при индексе массы тела (ИМТ) пациента более 25 кг/м^2, а также проживание на территории Республики Татарстан не менее чем в 3 поколениях.

В начале исследования всем пациенткам было проведено генотипирование с определением полиморфизма rs7903146 *TCF7L2* при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов коммерческих реагентов («ТестГен», г. Ульяновск; амплификатор CFX96, США). Субстратом для реакции служила ДНК, полученная из лимфоцитов цельной крови пациенток сорбентным методом с использованием набора реагентов «ДНК-Сорб-В» (ИнтерЛабСервис, г. Москва).

Также при помощи энзиматического колориметрического метода (набор реагентов «Ольвекс Диагностикум», г. Санкт-Петербург; биохимический анализатор Stat Fax 4500, США) всем пациенткам был определен уровень тощаковой глюкозы. Посредством иммуноферментного анализа (ИФА) были оценены уровни тощаковых инсулина и С-пептида в сыворотке крови пациенток (наборы реагентов «Вектор-Бест», г. Новосибирск; автоматический фотометр BioTek ELx800, США).

На основании полученных данных были рассчитаны общепринятые индексы HOMA-IR по формуле:

HOMA-IR = Инсулин натощак, мкЕд/мл х Гликемия натощак, ммоль/л: 22,5

и HOMA-%β по формуле:

HOMA-%β = (20 · Инсулин натощак, мкЕд/мл): (Гликемия натощак, ммоль/л –3,5) [9],

а также модифицированные с учетом уровня С-пептида индексы HOMA-IR и HOMA-beta с использованием формул:

HOMA-IR (CP) = 1,5 + Гликемия натощак, ммоль/л · С-пептид натощак, нг/мл: 2800;

HOMA-islet (CP-normal) = 0,27 · С-пептид натощак, нг/мл: (Гликемия натощак, ммоль/л −3,5) + 50 [10].

Статистическая обработка данных была произведена с использованием программ *GraphPad InStat*, *Microsoft Excel* 2016. Для оценки соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга использовался критерий χ^2. При оценке ассоциации rs7903146 *TCF7L2* с показателями модели HOMA сравнивались показатели групп пациенток с отсутствием и наличием аллеля риска Т. Предварительно изучаемые выборки пациенток проверяли на соответствие нормальному распределению при помощи теста Шапиро–Уилка; в случае выявления распределения, отличного от нормального, при сравнительном анализе исследуемых групп использовался U-критерий Манна–Уитни. Статистические данные представлены в виде M±σ в случае нормального распределения данных и Me [Q25; Q75] для данных, не подчиняющихся нормальному распределению. Статистически значимыми считались результаты при p≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняла участие 71 женщина (средний возраст 42±12 лет, средний ИМТ 32,22±4,21 кг/м²). Распространенность генотипов (CC 44%, CT 44%, TT 12%) и аллеля риска T (35%) в выборке соответствовала европейской популяции проекта «1000 Genomes» (CC 48%, CT 40%, TT 12%, встречаемость аллеля риска T 32%), а также отвечала закону генетического равновесия Харди–Вайнберга (χ^2=0,08; p=0,77).

Далее были оценены уровни показателей функции β-клетки в зависимости от наличия аллеля риска T rs7903146 *TCF7L2*. При сравнении уровней тощаковой глюкозы, а также инсулина у пациенток с отсутствием и наличием аллеля риска T не выявлено значимых различий (см. таблицу).

Однако мы обнаружили, что среди носительниц генотипа CC наблюдался более высокий уровень как индекса HOMA-IR (рис. 1), так и индекса HOMA-IR (CP) (рис. 2) по сравнению с показателями носительниц аллеля риска T (см. таблицу).

Показатели функции β-клетки с учетом полиморфизма rs7903146 *TCF7L2*

Показатель	Гомозиготы CC	Носители аллеля T	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,49 [4,95; 6,25]	5,15 [4,51; 6,25]	0,43
Инсулин натощак, мМЕ/л	5,38 [3,08; 8,86]	4,49 [3,11; 6,34]	0,39
С-пептид натощак, пмоль/л	231,16 [164,41; 231,16]	217,47 [166,1; 314,9]	0,37
HOMA-IR	1,31 [0,71; 2,17]	1,15 [0,67; 1,44]	0,08*
HOMA-IR (CP)	2,02 [1,81; 2,89]	1,91 [1,77; 2,12]	0,04**
HOMA-%β	58,57 [33,51; 94,59]	49,1 [24,54; 101,66]	0,83
HOMA-islet (CP-normal)	95,31 [71,06; 159,75]	89,98 [69,77; 126,32]	0,45

Примечания: * — различия показателей на уровне статистической тенденции (p≤0,1); ** — различия показателей статистически значимы (p≤0,05).

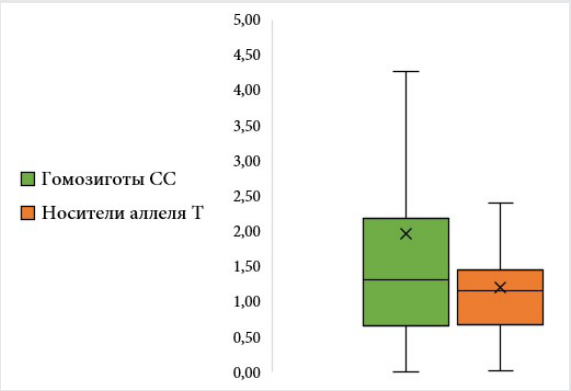


Рис. 1. Индекс HOMA-IR с учетом полиморфизма rs7903146 *TCF7L2*

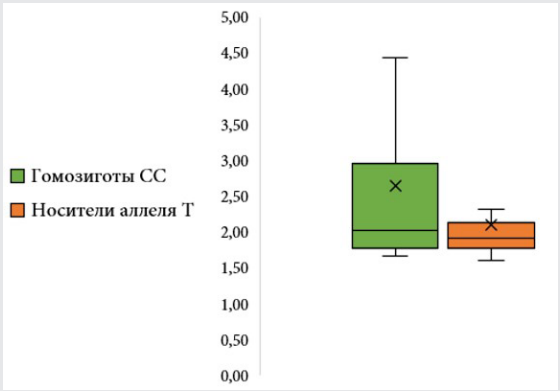


Рис. 2. Индекс HOMA-IR (CP) с учетом полиморфизма rs7903146 *TCF7L2*

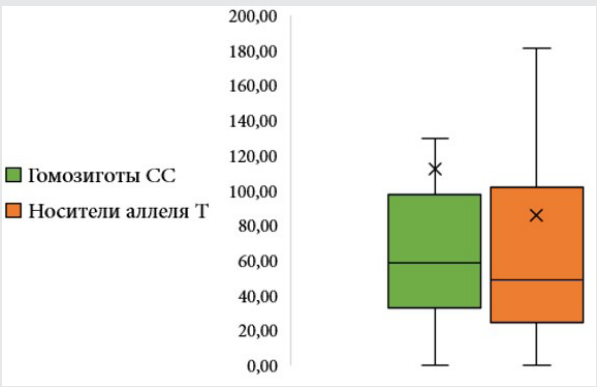


Рис. 3. Индекс HOMA-%β с учетом полиморфизма rs7903146 *TCF7L2*

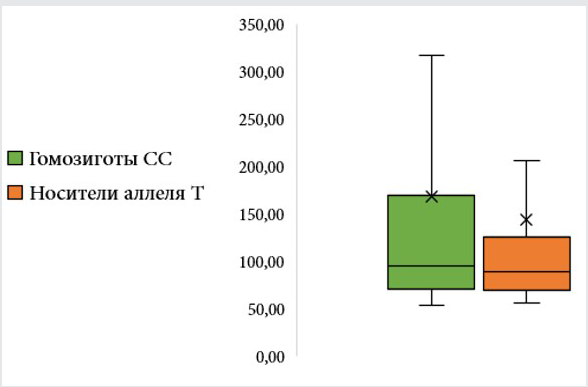


Рис. 4. Индекс HOMA-islet (CP-normal) с учетом полиморфизма rs7903146 *TCF7L2*

При сравнении значений HOMA-%β и HOMA-islet (CP-normal) носительниц генотипа CC и носительниц аллеля T (см. таблицу) значимых различий выявлено не было (рис. 3, 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе предварительного анализа литературы мы обнаружили несколько противоположных точек зрения различных групп авторов на ассоциацию rs7903146 *TCF7L2* с функционированием β-клетки поджелудочной железы. Так, работы, проведенные среди представителей азиатско-индийской популяции, говорят о том, что носители T-аллеля rs7903146 *TCF7L2* характеризуются более высоким уровнем HOMA-IR, т.е. худшей чувствительностью периферических тканей к действию инсулина [11]. H. Saadi et al., изучавшие арабскую популяцию, заявляют, что полиморфный маркер rs7903146 *TCF7L2* не влияет ни на функцию β-клетки, ни на чувствительность тканей к инсулину [12].

Выполненное нами исследование было проведено среди коренного населения Республики Татарстан. Осуществленные ранее в рамках антропологии научные работы доказали, что среди татарского генофонда преобладает европеоидный компонент [13]. И действительно, в изученной нами выборке пациентов распространенность генотипов, а также аллеля риска T соответствовала данным по европейской популяции проекта «1000 Genomes». Полученные нами выводы согласовываются с результатами исследования, проведенного ранее на европейской популяции M.C. Ferreira et al., в ходе которого исследователи также пришли к заключению, что носительницы T-аллеля rs7903146 *TCF7L2* характеризуются лучшей чувствительностью периферических тканей к действию инсулина при неизменной продукции инсулина β-клеткой [14].

Дальнейшее увеличение выборки с включением в исследование лиц мужского пола поможет установить, являются ли данные результаты закономерными для европейской популяции в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы можем сделать вывод о том, что полиморфный маркер rs7903146 *TCF7L2* не связан непосредственно с выработкой инсулина β-клетками поджелудочной железы среди женщин с избыточной массой тела и ожирением. При этом носительницы аллеля T rs7903146 *TCF7L2* характеризуются лучшей чувствительностью периферических тканей к действию инсулина по сравнению с носительницами генотипа CC с избытком массы тела и ожирением.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Артемова Е.В., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемилова З.Н., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мельникова О.Г., Михина М.С., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Скляник И.А., Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. *Сахарный диабет* 2021; 24(1S): 1–148, https://doi.org/10.14341/DM12802. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Y., Tokmakova A.Y., Shamkhalova M.S., Jarek-Martynova I.Ya., Artemova E.V., Beshlieva D.D., Bondarenko O.N., Volevodz N.N., Gomova I.S., Grigoryan O.R., Dzhemilova Z.N., Esayan R.M., Ibragimova L.I., Kalashnikov V.Y., Kononenko I.V., Laptev D.N., Lipatov D.V., Melnikova O.G., Mikhina M.S., Michurova M.S., Motovilin O.G., Nikonova T.V., Rozhivanov R.V., Sklyanik I.A., Shestakova E.A. Standards of specialized diabetes care. 10th edition. *Sakharni diabet* 2021; 24(1S): 1–148, https://doi.org/10.14341/DM12802.

2. Vujkovic M., Keaton J.M., Lynch J.A., Miller D.R., Zhou J., Tcheandjieu C., Huffman J.E., Assimes T.L., Lorenz K., Zhu X., Hilliard A.T., Judy R.L., Huang J., Lee K.M., Klarin D., Pyarajan S., Danesh J., Melander O., Rasheed A., Mallick N.H., Hameed S., Qureshi I.H., Afzal M.N., Malik U., Jalal A., Abbas S., Sheng X., Gao L., Kaestner K.H., Susztak K., Sun Y.V., DuVall S.L., Cho K., Lee J.S., Gaziano J.M., Phillips L.S., Meigs J.B., Reaven P.D., Wilson P.W., Edwards T.L., Rader D.J., Damrauer S.M., O'Donnell C.J., Tsao P.S.; HPAP Consortium; Regeneron Genetics Center; VA Million Veteran Program; Chang K.M., Voight B.F., Saleheen D. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet* 2020; 52(7): 680–691, https://doi.org/10.1038/s41588–020–0637-y.

3. Bride L., Naslavsky M., Lopes Yamamoto G., Scliar M., Pimassoni L.H., Sossai Aguiar P., de Paula F., Wang J., Duarte Y., Passos-Bueno M.R., Zatz M., Imbroisi Valle Errera F. TCF7L2rs 7903146 polymorphism association with diabetes and obesity in an elderly cohort from Brazil. *PeerJ* 2021; 9: e11349, https://doi.org/10.7717/peerj.11349.

4. Mustafa S., Younus D. Association of TCF7L2 rs7903146 polymorphism with the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) among Kurdish population in Erbil province, Iraq. *Indian J Clin Biochem* 2021; 36(3): 312–318, https://doi.org/10.1007/s12291–020–00904–7.

5. Del Bosque-Plata L., Martínez-Martinez E., Espinoza-Camacho M.A., Gragnoli C. The role of TCF7L2 in type 2 diabetes. *Diabetes* 2021; 70(6): 1220–1228, https://doi.org/10.2337/db20–0573.

6. Chen J., Ning C., Mu J., Li D., Ma Y., Meng X. Role of Wnt sig-

naling pathways in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem* 2021; 476(5): 2219–2232, https://doi.org/10.1007/s11010–021–04086–5.

7. Lorzadeh S., Kohan L., Ghavami S., Azarpira N. Autophagy and the Wnt signaling pathway: a focus on Wnt/β-catenin signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2021; 1868(3): 118926, https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118926.

8. Шестакова Е.А., Скляник И.А., Паневина А.С., Шестакова М.В. С чем связано отсутствие нарушений углеводного обмена у лиц с длительным анамнезом ожирения — с низкой инсулинорезистентностью или сохранной секрецией инсулина? *Вестник Российской академии медицинских наук* 2018; 73(5): 344–353, https://doi.org/10.15690/vramn1027. Shestakova E.A., Sklyanik I.A., Panevina A.S., Shestakova M.V. Is absence of carbohydrate metabolism disorders in patients with prolonged history of obesity due to low insulin resistance or preserved insulin secretion? *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 2018; 73(5): 344–353, https://doi.org/10.15690/vramn1027.

9. Cersosimo E., Solis-Herrera C., Trautmann M.E., Malloy J., Triplitt C.L. Assessment of pancreatic β-cell function: review of methods and clinical applications. *Curr Diabetes Rev* 2014; 10(1): 2–42, https://doi.org/10.2174/1573399810666140214093600.

10. Li X., Zhou Z.G., Qi H.Y., Chen X.Y., Huang G. Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 29(4): 419–423.

11. Bhatt S.P., Misra A., Pandey R.M. rs7903146 (C/T) polymorphism of Transcription factor 7 like 2 (TCF7L-2) gene is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease in Asian Indians. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(3): 175–180, https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.02.011.

12. Saadi H., Nagelkerke N., Carruthers S.G., Benedict S., Abdulkhalek S., Reed R., Lukic M., Nicholls M.G. Association of TCF7L2 polymorphism with diabetes mellitus, metabolic syndrome, and markers of beta cell function and insulin resistance in a population-based sample of Emirati subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80(3): 392–398, https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.01.008.

13. Кравцова О.А. Структура ядерного генофонда поволжских татар (по данным аутосомных микросателлитных локусов). *Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки* 2007; 149(2): 138–147. Kravtsova O.A. Structure of the nuclear gene pool of the Volga Tatars (according to autosomal microsatellite loci). *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Estestvennye nauki* 2007; 149(2): 138–147.

14. Ferreira M.C., da Silva M.E.R., Fukui R.T., Arruda-Marques M.D.C., dos Santos R.F. TCF7L2 correlation in both insulin secretion and postprandial insulin sensitivity. *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10: 37, https://doi.org/10.1186/s13098–018–0338–1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ф.В. Валеева, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

Т.А. Киселева, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

М.С. Медведева, врач-эндокринолог ГАУЗ «Городская поликлиника № 7», Казань;

Д.Р. Исламова, ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

И.Х. Валеева, д.б.н., с.н.с. ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

Р.Г. Мансурова, главный врач ГАУЗ «Городская поликлиника № 18», Казань.

Для контактов: Медведева Мария Сергеевна,
e-mail: medvmaria@mail.ru

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19, ПО ДАННЫМ ЛОКАЛЬНОГО РЕГИСТРА

УДК 614.88:616.98:578.834.1
3.1.18 — внутренние болезни
Поступила 16.02.2023

И. А. Фролова[1, 2], Е. И. Тарловская[1, 2], О. П. Абаева[2, 3], С. В. Романов[2]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

[2]ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России «Приволжский окружной медицинский центр», Нижний Новгород;

[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», Москва

Цель — выявить клинико-демографические и лабораторно-инструментальные предикторы летального исхода пациентов, госпитализированных с COVID-19, создать на основе полученных данных прогностическую модель для оценки риска госпитальной летальности пациентов с коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 208 пациентов, последовательно госпитализированных с диагнозом COVID-19 (мужчины и женщины старше 18 лет). Оценивалась связь между демографическими, клиническими, лабораторными и инструментальными данными, измеренными в начале госпитализации, и исходом коронавирусной инфекции — выписка/смерть. Проведен сравнительный однофакторный анализ данных выживших и умерших пациентов, затем многофакторный анализ методом логистической регрессии с выявлением предикторов летального исхода. Заключительным этапом было построение уравнения логистической регрессии для прогнозирования госпитальной летальности пациентов с коронавирусной инфекцией. Проведен ROC-анализ, подтверждающий прогностическую ценность полученного уравнения.

Результаты. Летальность в стационаре по любой причине составила 10% (n=21). С повышением внутригоспитальной летальности ассоциировались увеличение возраста пациента, сочетание мужского пола с возрастом >60 лет, с сопутствующим ожирением, наличием в анамнезе фибрилляции предсердий, онкологического заболевания. Из лабораторно-инструментальных показателей с неблагоприятным исходом ассоциировались повышение уровня лейкоцитов, снижение уровня лимфоцитов, повышение уровня Д-димеров, снижение липопротеидов низкой плотности, а также повышение процента поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по данным эхокардиоскопии. Из вышеперечисленных предикторов летального исхода отобрано 6 переменных (индекс массы тела, фибрилляция предсердий в анамнезе, онкологическое заболевание в анамнезе, процент поражения легких, ФВЛЖ, уровень Д-димера), которые продемонстрировали наибольшее влияние на вариабельность зависимой переменной — смерть в стационаре.

Заключение. Повышенный индекс массы тела, наличие в анамнезе фибрилляции предсердий, онкологического заболевания, повышение уровня D-димера, увеличение процента поражения легочной ткани и снижение фракции выброса левого желудочка ассоциируются с увеличением внутригоспитальной летальности пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; предикторы летального исхода.

CLINICAL-DEMOGRAPHIC AND LABORATORY-INSTRUMENTAL PREDICTORS OF THE FATAL OUTCOME OF PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19, ACCORDING TO THE LOCAL REGISTRY

I. A. Frolova[1, 2], E. I. Tarlovskaya[1, 2], O. P. Abaeva[2, 3], S. V. Romanov[2]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

[2]Privolzhsky district medical center FMBA of Russia, Nizhny Novgorod;

[3]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

The aim is to identify clinical, demographic, laboratory and instrumental predictors of death in patients hospitalized with COVID-19, to create a predictive model based on the data obtained to assess the risk of hospital mortality in patients with coronavirus infection.

Materials and methods. A retrospective analysis of the case histories of 208 patients consecutively hospitalized with a diagnosis of COVID-19 (men and women over 18 years of age) was carried out. The association between demographic, clinical, laboratory, and instrumental data measured at the start of hospitalization and the outcome of coronavirus infection (discharge/death) was assessed. A comparative univariate analysis of the data of surviving and deceased patients was carried out, followed by a multivariate analysis by the method of logistic regression with the identification of predictors of a lethal outcome. The final step was to build a logistic regression equation to predict hospital mortality in the patients with coronavirus infection. The ROC-analysis was carried out, confirming the predictive value of the resulting equation.

Results. All-cause in-hospital mortality was 10% (n=21). The increase in in-hospital mortality rate was associated with an increase in the patient's age, a combination of male sex with an age of >60 years, with concomitant obesity, a history of atrial fibrillation, and oncological disease. From laboratory and instrumental indicators, an increase in leukocytes level, a decrease in lymphocytes level, an increase of D-dimers level, a decrease in low-density lipoproteins, as well as an increase in the percentage of lung damage according to chest organs CT and a decrease in the left ventricular ejection fraction (LVEF) were associated with an unfavorable outcome according to echocardioscopy. Of the above predictors of death, 6 variables were selected (BMI, history of atrial fibrillation, history of cancer, percentage of lung involvement, LVEF, D-dimer level), demonstrating the greatest influence on the variability of the dependent variable — death in hospital.

Conclusion. Increased BMI, a history of atrial fibrillation, cancer, increased D-dimer levels, increased percentage of lung tissue damage, and decreased LVEF are associated with increased in-hospital mortality in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19; predictors of death.

ВВЕДЕНИЕ

Большое значение для снижения смертности от коронавирусной инфекции в стационаре имеют раннее выявление (оптимально — при поступлении) потенциально угрожаемых пациентов и выработка своевременно определенной терапевтической стратегии для них. Поэтому с начала пандемии коронавирусной инфекции и на протяжении сменяющих друг друга «волн» особое внимание уделялось поиску предикторов неблагоприятного исхода инфекции.

Исследования в данной области прошли эволюцию от определения отдельных факторов (лабораторных, инструментальных, анамнестических) до создания прогностических моделей, призванных быстро и эффективно сортировать пациентов в момент поступления в стационар и стратифицировать их для определения тактики лечения. На настоящий момент известно более 150 моделей и шкал прогнозирования течения и исхода COVID-19 [1]. Но их прогностическая ценность ставится под сомнение вследствие выявленных множественных дефектов их описания, высоких рисков систематической ошибки [1] и ограничений использования подвергнутых оценке моделей в практике [2].

В большинстве моделей [1] предикторами, определяющими неблагоприятный исход, в целом были указаны возраст, пол, сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких), уровни лимфоцитов, СРБ, ЛДГ, а также данные компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). Ряд исследователей предложили модель, основанную только на биохимических показателях [3], в том числе на тех, которые в рутинной практике в инфекционных госпиталях не определяются. При практической оценке 10 моделей (большей частью разработанных в Китае), прогнозирующих госпитальную летальность, ни одна из них не дала дополнительной

ценности для стратификации пациентов к таким предикторам, как возраст, насыщение крови кислородом. В то же время данное исследование проводилось в когорте, ограниченной одним медицинским учреждением в Европе, с госпитальной летальностью 28% [2].

Наиболее универсальной моделью прогнозирования госпитальной летальности в Евразийском регионе признана шкала, созданная на основе регистра АКТИВ [4], включающая возраст пациента, клинические критерии тяжести состояния (ЧСС, ЧДД, SpO_2) и лабораторные маркеры: уровень гемоглобина, лимфоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень АсАТ, глюкозы и величину СКФ.

Цель настоящего исследования — выявление клинико-демографических и лабораторно-инструментальных предикторов летального исхода пациентов, госпитализированных с COVID-19, создание на основе полученных данных прогностической модели для оценки риска госпитальной летальности пациентов с коронавирусной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет, госпитализированные во временный инфекционный госпиталь с диагнозом COVID-19 (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител к вирусу SARS-CoV-2, типичная картина по данным компьютерной томографии, с сохранением анонимности) с 03.01.2021 по 03.03.2021. Всего в исследование включено 208 пациентов. У всех пациентов в течение первых суток пребывания в стационаре оценивались 1) клинико-демографические данные: возраст, пол, наличие и количество хронических заболеваний, анализировались данные истории болезни; 2) лабораторно-инструментальные данные: уровень гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, СРБ, Д-димера, ферритина, ЛДГ, креатинина, микроальбуминурии (МАУ), липидный профиль (общий холестерин), триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), высокочувствительный сердечный тропонин I, данные компьютерной томографии органов грудной клетки, данные электрокардиографии и эхокардиоскопии (эхоКС). Данные о клиническом течении в больнице и осложнениях COVID-19 были извлечены из электронных медицинских карт с использованием стандартной формы для сбора данных.

Первичной конечной точкой была внутрибольничная смерть по любой причине.

Исследование было одобрено Комитетом по этике лечебного учреждения. Информированное согласие на включение данных медицинских документов в исследование было дано всеми пациентами.

Статистический анализ проводился с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Категориальные переменные представлены как n (%). Непрерывные переменные описывались медианами с нижним и верхним квартилями (Me [Q1; Q3]). Межгрупповые различия были проверены с использованием t-критерия Стьюдента для нормально распределенных данных и U-критерия Манна–Уитни в случае несоответствия распределения величины нормальному. На первом этапе проведен сравнительный анализ, при расчете показателя отношения шансов (OR) и его 95%-доверительного интервала (ДИ) применялся метод однофакторной бинарной логит-регрессии. Для второго этапа — многофакторного анализа — статистическая обработка материала выполнялась в MedCalc с помощью логистической регрессии, методом Enter и StepWise. На третьем этапе для полученной модели в ходе ROC-анализа была выполнена оценка площади под кривой (AUC), чувствительность и специфичность полученной модели в прогнозировании госпитальной смерти пациентов COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика группы. По данным нашего исследования, 76% пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, имели на момент поступления в госпиталь одно хроническое инфекционное заболевание или более. Средний возраст пациентов составил 64 [53; 72] года. Среди исследуемых было 51% женщин и 49% мужчин.

Из сопутствующих заболеваний чаще всего встречалась артериальная гипертензия (АГ) — 87%, ожирение было выявлено у 45% пациентов, сахарный диабет 2-го типа (СД 2) у 25%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 14%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у 17%, в том числе ХСН I–II функционального класса (ФК) у 15%, ХСН III–IV ФК у 3%, онкологические заболевания у 12%, фибрилляция предсердий (ФП) у 9%, инсульт в анамнезе у 8%, хроническая болезнь почек (ХБП) у 5%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) у 4%, бронхиальная астма у 5%.

Одно сопутствующее заболевание (СЗ) имелось у 28% больных, 2–3 заболевания было у 53%, 4 сопутствующих заболевания и больше — у 19% пациентов. Среди сочетаний двух заболеваний чаще всего встречалась комбинация АГ и ожирения (42%), среди сочетаний трех заболеваний — комбинация АГ, ожирения и СД 2 (18%), среди сочетаний четырех заболеваний — комбинация АГ, ИБС, ХСН и ожирения (7%).

Тяжесть состояния пациентов определялась объемом поражения легочной ткани. Основная масса пациентов при поступлении (79%) имели КТ-1 и КТ-2, определяющие среднетяжелое течение COVID-19, и 21% — КТ-3 и КТ-4, что указывало на

тяжелое и крайне тяжелое течение коронавирусной инфекции.

Течение коронавирусной инфекции в стационаре осложнилось «цитокиновым штормом» в 38% (n=80), развитием острого повреждения почек (по критериям KDIGO) — у 17% (n=36) пациентов, сепсисом и инфекционно-токсическим шоком — у 8% (n=17). Признаки миокардита были выявлены у 1% (n=2) пациентов, а острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения развились в 1% (n=3) и 0,5% (n=1) случаев соответственно. Тромбоэмболические осложнения выявлены в 1% (n=2) случаев. Летальный исход наступил у 21 (10%) из 208 госпитализированных пациентов с COVID-19.

Оценка предикторов госпитальной летальности. При сравнительном однофакторном анализе клинико-демографических данных у выживших и умерших пациентов найдено, что пациенты, умершие в стационаре, были старше выживших, возраст >80 лет ассоциировался с повышением летального исхода. Сочетание таких сопутствующих заболеваний, как АГ, ФП, ожирение, онкопатология, с возрастом >60 лет ассоциировалось с увеличением госпитальной летальности (табл. 1). Частота летального исхода в стационаре была выше у пациентов с ХСН, в частности с ХСН III–IV ФК, и у пациентов с фибрилляцией предсердий. Кроме того, с повышением риска летального исхода ассоциировались онкологическое заболевание и ожирение (см. табл. 1).

Пол пациентов в нашем исследовании не влиял на частоту летального исхода в стационаре, но сочетание мужского пола с возрастом >60 лет ассоциировалось с повышением госпитальной летальности (см. табл. 1).

При сравнении групп выживших и умерших по степени и вариантам коморбидности выявлено, что наступление летального исхода чаще регистрировалось у пациентов, имеющих два-три С3 и возраст 60 лет и старше (57% (n=12) против 25% (n=46), p=0,004), и у пациентов, имеющих АГ в сочетании с ожирением (52% (n=11) против 30% (n=56), p=0,04).

При сравнительном однофакторном анализе лабораторных параметров найдено, что у умерших в сравнении с выжившими были более высокие уровни лейкоцитов, Д-димера, СРБ, ЛДГ, глюкозы, АсАТ, тропонина I, калия, альбуминурии и более низкие уровни лимфоцитов и ЛПВП (табл. 2).

При сравнительном однофакторном анализе инструментальных показателей у выживших и умерших пациентов установлено, что степень поражения легких по данным компьютерной томографии у умерших пациентов была больше по сравнению с выжившими (табл. 3). По данным эхокардиоскопии найдено, что у умерших пациентов по сравнению с выжившими была ниже фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), большие размеры правых отделов сердца и выше систолическое давление легочной артерии (СДЛА).

Таблица 1

Сравнительный анализ групп выживших и умерших пациентов по демографическим, анамнестическим и клиническим показателям

Показатель	Общая когорта (n=208)	Выжившие пациенты (n=187)	Умершие пациенты (n=21)	ОШ [95% ДИ]	p-ratio	p-value
Возраст, лет (Me [Q25; Q75])	64 [53; 72]	62 [52; 72]	69 [65; 76]	0,94[0,90;0,98]	0,004	0,002
Мужчины и возраст ≥60 лет, n (%)	58 (28)	46 (24)	12 (57)	4,09[1,62;10,31]	0,003	0,004
АГ и возраст ≥60 лет, n (%)	101 (49)	86 (46)	15 (72)	2,94[1,09;7,89]	0,03	0,04
АГ и возраст <60 лет, n (%)	38 (18)	38 (20)	0 (0)	–	–	0,02
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м^2), n (%)	83 (40)	68 (36)	15 (71)	4,37[1,62;11,8]	0,004	0,004
Ожирение и возраст ≥60 лет, n (%)	60 (29)	45 (24)	15 (71)	7,8[2,88;21,53]	0,00005	<0,001
ФП, n (%)	14 (7)	8 (4)	6 (29)	8,95[2,74;29,19]	0,0003	<0,001
ФП ≥60 лет, n (%)	14 (7)	8 (4)	6 (29)	8,95[2,74;29,19]	0,0003	<0,001
ХСН, n (%)	27 (13)	21 (11)	6 (29)	3,16[1,1;9,03]	0,03	0,01
ХСН III–IV ФК, n (%)	4 (15)	1 (5)	3 (50)	20,0[1,53;260,7]	0,02	0,03
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	19 (9)	13 (7)	6 (29)	5,35[1,77;16,11]	0,003	0,005
Онкологическое заболевание в анамнезе и возраст ≥60 лет, n (%)	17 (8)	11 (6)	6 (29)	6,4[2,07;19,7]	0,001	0,003

Примечания: ОШ — отношение шансов; p-ratio — уровень статистической значимости для показателя ОШ; p-value — уровень статистической значимости для межгрупповых различий, в таблице представлены данные со значением p<0,05.

Таблица 2

Сравнительный анализ лабораторных параметров выживших и умерших пациентов при поступлении, Me [Q25; Q75]

Показатель	Выжившие пациенты, 1 визит (n=187)	Умершие пациенты, 1 визит (n=21)	ОШ [95% ДИ]	p-ratio	p-value
Гемоглобин, г/л	142 [130;153]	135 [128;148]	1,01 [0,98;1,03]	0,31	0,20
Лейкоциты, 10^9/л	**6,4 [4,5;9,3]**	**9,3 [7,3;14,6]**	**0,93 [0,87;0,99]**	**0,03**	**0,001**
Лимфоциты, %	**1,0 [0,7;1,4]**	**0,4 [0,3;0,9]**	**4,48 [1,44;13,97]**	**0,009**	**<0,001**
Тромбоциты, 10^9/л	218 [178;280]	225 [175;282]	1,00 [0,99;1,01]	0,56	0,89
СРБ, мг/л	**36 [18;69]**	**71 [27;153]**	**0,99 [0,98;0,99]**	**0,003**	**0,002**
D-димер, мкг/л	**530 [273;937]**	**1835 [790;3043]**	**0,99 [0,99;0,99]**	**0,0006**	**<0,001**
Ферритин, мкг/л	375 [222;593]	537 [320;850]	0,99 [0,99;1,00]	0,17	0,09
ЛДГ, ед/л	**385 [319;493]**	**550 [401;710]**	**0,99 [0,99;0,99]**	**0,002**	**<0,001**
СКФ мл/мин/1,73м^2	65,4 [50,8;80,3]	61,7 [41,2;86,0]	1,00 [0,98;1,02]	0,85	0,89
АСТ, ед/л	**30 [21;40]**	**46 [26;56]**	**0,99 [0,99;1,00]**	**0,46**	**0,04**
АЛТ, ед/л	34 [22;54]	49 [30;100]	0,99 [0,99;1,00]	0,98	0,48
Глюкоза, ммоль/л	**6,1 [5,1;7,5]**	**7,4 [5,9;9,3]**	**0,91 [0,83]**	**0,08**	**0,02**
Тропонин I, нг/мл	**6 [2;15]**	**22 [10;42]**	**0,99 [0,99;1,00]**	**0,22**	**0,001**
Калий, ммоль/л	**4,0 [3,8;4,4]**	**4,1 [3,9;4,4]**	**1,16 [0,49;2,74]**	**0,72**	**<0,001**
МАУ, мкг/мин	**14 [7;28]**	**59 [13;85]**	**0,99 [0,99;1,00]**	**0,44**	**<0,001**
Общий ХС, ммоль/л	4,6 [3,8;5,2]	4,4 [4,1;5,2]	0,98 [0,64;1,48]	0,92	0,94
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,1;3,3]	2,4 [1,9;3,2]	1,38 [0,82;2,35]	0,22	0,29
ЛПВП, ммоль/л	**0,9 [0,8;1,1]**	**0,8 [0,6;0,9]**	**40,00 [5,02;318,35]**	**0,0004**	**<0,001**
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,3;2,1]	1,9 [1,2;2,1]	0,77 [0,51;0,21]	0,21	0,34

Примечания: ОШ — отношение шансов; p-ratio — уровень статистической значимости для показателя ОШ; p-value — уровень статистической значимости для межгрупповых различий. СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; АлАТ — аланинаминотрансфераза; общий ХС — общий холестерин; ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; МАУ — микроальбуминурия.

По данным ЭКГ умершие и выжившие пациенты различались по частоте зафиксированной ФП как при поступлении, так и при выписке: у умерших пациентов ФП отмечалась чаще, чем у выживших (см. табл. 3).

На втором этапе был проведен многофакторный анализ тех клинико-демографических и лабораторно-инструментальных данных, которые показали статистически значимое влияние на госпитальную смертность в однофакторном анализе.

Оценка влияния демографических данных, СЗ и степени полиморбидности на госпитальную летальность, выполненная с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа, показала, что независимыми предикторами внутригоспитальной смерти являются:

- возраст пациентов (ОШ=1,12 [95% ДИ 1,08–1,37], p=0,004);
- сочетание мужского пола с возрастом >60 лет (ОШ 3,36 [95% ДИ 1,08–10,47], p=0,03);
- ожирение (ОШ 9,74 [95% ДИ 2,28–41,56], p=0,002);
- фибрилляция предсердий (ОШ 8,73 [95% ДИ 1,73–43,90], p=0,008);
- онкологическое заболевание (ОШ 6,19 [95% ДИ 1,20–31,21] p=0,03).

В результате многофакторного анализа лабораторных и инструментальных данных выявлено, что независимыми предикторами повышения риска ле-

Таблица 3

Сравнительный анализ инструментальных показателей: ЭКГ, эхоКС, КТ ОГК выживших и умерших пациентов при поступлении, Me [Q25; Q75]

Показатель	Выжившие пациенты, 1 визит (n=187)	Умершие пациенты, 1 визит (n=21)	ОШ [95% ДИ]	p-ratio	p
КТ ОГК	**32 [28;40]**	**56 [48;64]**	**0,92 [0,89;0,95]**	**0,000**	**<0,001**
КДР ЛЖ, см	4,8 [4,4;5,4]	4,8 [4,2;5,7]	1,03 [0,8;1,33]	0,79	0,93
КСР ЛЖ, см	3,2 [2,9;3,4]	3,0 [2,7;3,3]	1,12 [0,87;1,23]	0,64	0,31
ТМЖП, см	1,1 [1,0;1,2]	1,1 [1,1;1,4]	0,56 [0,8;1,33]	0,12	0,14
ТЗСЛЖ, см	1,1 [1,0;1,2]	1,1 [1,0;1,4]	1,22 [0,93;1,24]	0,75	0,22
ФВЛЖ (по Симпсон), %	**60 [56;65]**	**55 [52;55]**	**1,18 [1,08;1,28]**	**0,0001**	**<0,001**
КДР ПЖ, см	**2,7 [2,7;3,1]**	**3,1 [2,9;3,3]**	**1,04 [0,88;1,23]**	**0,62**	**0,004**
ЛП, см	**3,8 [3,5;4,1]**	**4,0 [3,6;4,3]**	**0,33 [1,13;0,87]**	**0,03**	**0,05**
ПП, см	**3,6 [3,3;3,8]**	**3,7 [3,6;3,9]**	**0,23 [0,07;0;63]**	**0,005**	**0,01**
СДЛА, мм рт.ст.	**20 [19;25]**	**25 [21;35]**	**0,91 [0,85;0,96]**	**0,002**	**0,006**
Нарушения локальной сократимости, n (%)	4 (2)	1 (5)	2,28 [0,24;21;47]	0,46	0,42
ЧСС, уд./мин	68 [58;76]	78 [65;92]	0,94 [0,91;0,97]	0,001	0,88
ФП, n (%)	**4 (2)**	**3 (14)**	**7,63 [1,58;36,77]**	**0,01**	**0,02**
QTc, с	0,40 [0,38;0,42]	0,43 [0,42;0,45]	0,00 [0,00;0,00]	0,0003	0,78
СВЭ, n (%)	10 (5)	2 (10)	1,86 [0,37;9,13]	0,44	0,35
ЖЭ, n (%)	5 (3)	0 (0)	0,56 [0,67;8,15]	0,83	1,00
Блокада ЛНПГ, n (%)	8 (4)	1 (5)	1,06 [0,45;10,03]	0,99	1,00
Блокада ПНПГ, %	6 (3)	1 (5)	1,81 [0,57;8,78]	0,64	0,53
Патологический зубец Q, n (%)	4 (2)	0 (0)	1,06 [0,45;10,03]	0,99	1,00
Подъем сегмента ST, n (%)	1 (1)	1 (5)	0,86 [0,37;9,13]	0,23	0,19
Депрессия сегмента ST, n (%)	2 (1)	0 (0)	2,28 [0,24;21;47]	0,46	1,00
Отрицательные зубцы Т, n (%)	55 (29)	10 (48)	1,82 [0,38;9,18]	0,20	0,13
АВ блокада, n (%)	1 (1)	0 (0)	1,15 [0,40;7,13]	0,90	1,00

Примечания: ОШ — отношение шансов; p-ratio — уровень статистической значимости для показателя ОШ; p — уровень статистической значимости для межгрупповых различий. КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ФП — фибрилляция предсердий.

тального исхода госпитализированных пациентов с COVID-19 являются увеличение числа лейкоцитов и уровня Д-димера, снижение уровней лимфоцитов и ЛПВП (табл. 4), а также установлено, что повышение риска летального исхода статистически достоверно ассоциируется с увеличением процента поражения легких по данным КТ ОГК и снижением ФВЛЖ по данным эхоКГ (см. табл. 4).

На третьем этапе исследования из выявленных клинико-демографических и лабораторно-инструментальных предикторов летального исхода при поступлении методом логистической ре-

Таблица 4

Результаты многофакторного анализа лабораторных и инструментальных данных при поступлении

Показатель	ОШ	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	p-value
Лейкоциты, 10^9/л	1,08	1,00	1,17	0,04
Лимфоциты, %	0,28	0,09	0,87	0,03
D-димер, нг/мл	1,0005	1,000	1,007	0,02
ЛПВП, ммоль/л	0,07	0,006	0,84	0,04
КТ ОГК, %	1,07	1,04	1,11	0,0001
ФВЛЖ (по Симпсон), %	0,87	0,79	0,96	0,006

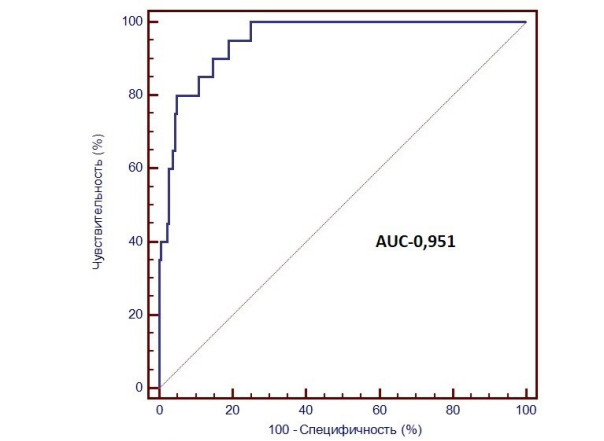
Примечания: ОШ — отношение шансов (экспонента коэффициента уравнения регрессии); p — уровень статистической значимости для коэффициента уравнения регрессии, границы 95% доверительного интервала (нижняя — 2,5% и верхняя — 97,5%). ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 5

Анализ переменных многофакторной модели для прогнозирования риска госпитальной летальности пациентов с COVID-19

Показатель	ОШ	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	p-value
ИМТ, кг/м^2	1,14	1,01	1,29	0,04
ФП в анамнезе (да/нет)	10,73	1,76	65,49	0,01
Онкологическое заболевание в анамнезе (да/нет)	10,05	1,71	59,19	0,01
Уровень Д-димера, нг/мл	1,0005	1,0001	1,0008	0,0047
ФВЛЖ, %	0,86	0,78	0,95	0,002
Тяжесть поражения легких по данным КТ, %	1,07	1,04	1,11	<0,0001

Примечания: ОШ — отношение шансов (экспонента коэффициента уравнения регрессии); p — уровень статистической значимости для коэффициента уравнения регрессии, границы 95% доверительного интервала (нижняя — 2,5% и верхняя — 97,5%); ФП — фибрилляция предсердий; ИМТ — индекс массы тела; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.



AUC	95% ДИ	Точка разделения	Чувствительность	Специфичность
0,951	0,912-0,976	>-2,898	95%	81%

ROC-кривая уравнения логистической регрессии в прогнозировании смерти от COVID-19 в стационаре

грессии (StepWise) отобрано 6 переменных (ИМТ, ФП в анамнезе, онкологическое заболевание в анамнезе, процент поражения легких по данным КТ ОГК, ФВЛЖ, уровень Д-димера), которые продемонстрировали наибольшее влияние на вариабельность зависимой переменной — смерть в стационаре (табл. 5). Из выявленных предикторов составлено уравнение логистической регрессии, прогнозирующее риск развития смерти в течение госпитализации.

Проведенный ROC-анализ (см. рисунок) подтвердил прогностическую ценность полученного уравнения в отношении развития смерти. Площадь под ROC-кривой (AUC — англ. area under curve) составила 0,951 (0,912–0,976 95% ДИ, p<0,001), что говорит о высоком качестве полученной модели. Пороговым значением (cut-off value) результата вычисления полученного уравнения, предсказывающего развитие смерти с чувствительностью 95,0% и специфичностью 81,0%, было: > –2,898.

ОБСУЖДЕНИЕ

Госпитальная летальность от коронавирусной инфекции является достаточно вариабельным показателем, зависящим от множества факторов. По данным исследования Всемирной федерации сердца, ее уровень составляет от 4 до 13%, в зависимости от расы и уровня доходов в стране [5]. Наименьшая летальность характерна для пациентов европеоидной расы, проживающих в стране с высоким уровнем доходов, наибольшая летальность определялась у пациентов азиатской расы и в странах с низким уровнем дохода. В то же время крупные обсервационные исследования в Европе и США дают уровень госпитальной летальности до 21–33%, при этом 14–17% пациентов сразу требуют госпитализации в отделения интенсивной терапии [6, 7].

Такая неоднородность показателей частично может быть объяснена различными критериями отбора пациентов на госпитализацию, когда пациенты с коронавирусной пневмонией легкого и среднетяжелого течения получали амбулаторное лечение. По результатам нашего исследования летальность госпитализированных пациентов по любой причине составила 10%. Такие показатели являются средними по общемировому уровню, но превышают данные регистра АКТИВ, где внутрибольничная летальность оказалась значительно меньше — 5,8% [8].

Подобные различия с нашим исследованием объясняются, во-первых, включением в локальный регистр пациентов более старшего возраста (64 [53;72] года против 59 [48;68] лет), во-вторых, большей долей пациентов с СЗ среди исследуемых (76% против 69%), и в-третьих, включением пациентов с изначально более тяжелым течением коронавирусной инфекции (21% пациентов по данным КТ ОГК имели тяжелое и очень тяжелое состояние), в том числе переведенных из других госпиталей.

Возраст и наличие сопутствующих заболеваний, по данным зарубежных исследований [9, 10] и по данным регистра АКТИВ [8], являются фактором риска неблагоприятного течения коронавирусной инфекции. Ведущую роль в списке соматических заболеваний играют сердечно-сосудистые заболевания, СД 2, онкологические заболевания, а также сочетание двух и более хронических инфекционных заболеваний. По данным нашего исследования, аналогично отмечены наиболее неблагоприятное течение и прогноз коронавирусной инфекции в стационаре у пациентов более старшего возраста (ОШ 1,12 [95% ДИ 1,08–1,37], p=0,004), а также при сочетании мужского пола с возрастом >60 лет (ОШ 3,36 [95% ДИ 1,08–10,47], p=0,03), с сопутствующим ожирением (ОШ 9,74 [95% ДИ 2,28–41,56], p=0,002), наличием в анамнезе фибрилляции предсердий (ОШ 8,73 [95% ДИ 1,73–43,90], p=0,008), онкологического заболевания (ОШ 6,19 [95% ДИ 1,20–31,21] p=0,03).

Выявленные в нашем исследовании лабораторные предикторы летального исхода в целом совпадают с таковыми по международным [11] и российским данным [8]. По результатам проведенного нами многофакторного анализа с неблагоприятным исходом ассоциируются повышение уровня лейкоцитов (ОШ 1,08 [95% ДИ 1,00–1,17], p=0,04) и снижение уровня лимфоцитов (ОШ 0,28 [95% ДИ 0,09–0,87], p=0,03) в общем анализе крови. Анализ биохимических показателей определил отрицательную прогностическую роль повышенного уровня Д-димеров (ОШ 1,0005 [95% ДИ 1,000–1,007], p=0,02) и снижение ЛПВП (ОШ 0,07 [95% ДИ 0,006–0,84], p=0,04).

Поражение легочной ткани по данным КТ ОГК является одним из критериев определения степени тяжести при поступлении в стационар [12]. А тяжесть поражения легких напрямую коррелирует с уровнями провоспалительных маркеров, Д-димера и внутригоспитальной летальности [13].

В нашем исследовании основная доля пациентов при поступлении (79%) имели КТ-1 и КТ-2, определяющие среднетяжелое течение COVID-19, и 21% — КТ-3 и КТ-4, что указывало на тяжелое течение коронавирусной инфекции, больший объем поражения легких при поступлении был связан с повышением внутригоспитальной летальности (ОШ 1,07 [95% ДИ 1,04–1,11], p=0,0001).

Наряду с данными КТ ОГК, инструментальным предиктором летального исхода нами был определена величина ФВЛЖ по данным эхоКС, снижение которой ассоциировалось с повышением летальности в стационаре (ОШ 0,86 [95% ДИ 0,78–0,95], p=0,002). Величина ФВЛЖ напрямую связана с состоянием сердечно-сосудистой системы — наличием сердечно-сосудистой патологии, в том числе и сердечной недостаточности (СН) [14], которая

в свою очередь является предиктором неблагоприятного исхода [8, 10]. Также СН может быть связана и с осложнениями, вызванными коронавирусной инфекцией, на сердечно-сосудистую систему [15, 16]. Обследования состояния сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, эхоКС, определение маркеров повреждения миокарда (тропонин I) и декомпенсации СН) входят в диагностический стандарт госпитализированных с коронавирусной инфекцией пациентов [17].

Таким образом, с помощью многофакторного анализа нами были выделены следующие 10 предикторов летального исхода коронавирусной инфекции в стационаре: возраст, сопутствующие заболевания (ожирение, ФП, онкологические заболевания), уровень лейкоцитов, лимфоцитов, ЛПНП, Д-димера, процент поражения легких по данным КТ ОГК и ФВЛЖ по данным эхоКС. Из них с помощью логистической регрессии методом Stepwise выделенно 6 переменных (ИМТ, ФП в анамнезе, онкологическое заболевание в анамнезе, процент поражения легких по данным КТ ОГК, ФВЛЖ, уровень Д-димера), которые продемонстрировали наибольшее влияние на вариабельность зависимой переменной — смерть в стационаре для создания прогностической модели. Данные переменные частично входят в состав уже известных шкал прогнозирования госпитальной летальности.

В систематическом обзоре L. Wynants [1], оценивающем прогностические модели по коронавирусной инфекции, только 8 из 66 моделей были созданы для определения летального исхода. В этих моделях в целом из предикторов летального исхода были отмечены возраст, пол, сопутствующие заболевания (но, в отличие от нашего исследования, значимыми предикторами были АД, СД, ХОБЛ), уровни биомаркеров: лимфоцитов, ЛДГ, СРБ, данные КТ ОГК.

В модели ABCS (age, biomarkers, clinical history, sex) M. Jiang et al. [18] для прогнозирования 30-дневной смертности госпитализированных пациентов с COVID-19 включены следующие предикторы летальности: возраст, пол, сопутствующая ХОБЛ, АсАТ, СРБ, тропонин I, количество лейкоцитов, количество лимфоцитов, уровни D-димеров и прокальцитонина.

Калькулятор для предсказания госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, созданный на основе международного регистра АКТИВ [4] и отражающий особенности течения коронавирусной инфекции в Евразийском регионе, включает «расширенный» перечень клинико-демографических и лабораторно-инструментальных показателей: минимальное значение SpO_2, СКФ, возраст, уровень гемоглобина, процент содержания лимфоцитов, количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровни АсАТ, глюкозы, ЧСС, ЧДД.

В нашу прогностическую модель помимо достаточно распространенных предикторов госпитальной летальности включен показатель ультразвукового исследования сердца ФВЛЖ как критерий систолической дисфункции миокарда, которая выявляется, по данным исследований [16], у 10% пациентов с COVID-19, не имеющих в анамнезе СН.

Наличие большого количества моделей, прогнозирующих риски и течение коронавирусной инфекции (на сегодняшний день известно более 150 моделей), подтверждает повышенный интерес к ним. В то же время исследователи [1] выделяют ряд общих недостатков, присущих различным шкалам, в частности ограничение использования исследуемых моделей в практике, так как не указывалось, в какой момент и для каких пациентов их использовать, а также выявлены множественные дефекты их описания и высокие риски систематической ошибки. Проверка 22 прогностических моделей [2] на реальной выборке (последовательно госпитализированных пациентов в инфекционный стационар), где из 411 участников летальный исход наступил у 115 человек (28%), показала низкую прогностическую ценность представленных моделей, а наиболее сильными предикторами летального исхода стали, в отличие от представляемых в моделях предикторов, насыщение крови кислородом и возраст пациента. Такие пессимистические результаты, возможно, связаны с тем, что проверка прогностических моделей, большинство из которых создано на основе китайских исследований, проходила на когорте европейских пациентов и с высоким (28%) уровнем госпитальной летальности.

Поэтому становится очевидным, что невозможно создать универсальную для всей человеческой популяции модель прогнозирования внутригоспитальной летальности от COVID-19, а каждая конкретная модель должна учитывать особенности течения коронавирусной инфекции в конкретном регионе и диагностические возможности лечебных учреждений. Важно учесть, что все параметры, отмеченные в нашей модели, определяются в реальной клинической практике и не требуют дополнительного диагностического оборудования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным локального регистра, летальность в стационаре по любой причине составила 10% (n=21). С увеличением внутригоспитальной летальности пациентов с COVID-19 ассоциируются такие клинико-демографические и лабораторно-инструментальные показатели при поступлении, как повышение индекса массы тела, наличие в анамнезе фибрилляции предсердий, наличие в анамнезе онкологического заболевания, повышение уровня D-димера, увеличение процента поражения легочной ткани и снижение фракции выброса левого желудочка.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось

каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wynants L., Van Calster B., Collins G.S., Riley R.D., Heinze G., Schuit E., Bonten M.M.J., Dahly D.L., Damen J.A.A., Debray T.P.A., de Jong V.M.T., De Vos M., Dhiman P., Haller M.C., Harhay M.O., Henckaerts L., Heus P., Kammer M., Kreuzberger N., Lohmann A., Luijken K., Ma J., Martin G.P., McLernon D.J., Andaur Navarro C.L., Reitsma J.B., Sergeant J.C., Shi C., Skoetz N., Smits L.J.M., Snell K.I.E., Sperrin M., Spijker R., Steyerberg E.W., Takada T., Tzoulaki I., van Kuijk S.M.J., van Bussel B., van der Horst I.C.C., van Royen F.S., Verbakel J.Y., Wallisch C., Wilkinson J., Wolff R., Hooft L., Moons K.G.M., van Smeden M. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020; 369: m1328, https://doi.org/10.1136/bmj.m1328.

2. Gupta R.K., Marks M., Samuels T.A., Luintel A., Rampling T., Chowdhury H., Quartagno M., Nair A., Lipman M., Abubakar I., van Smeden M., Wong W.K., Williams B., Noursadeghi M. Systematic evaluation and external validation of 22 prognostic models among hospitalised adults with COVID-19: an observational cohort study. *Eur Respir J* 2020; 56(6): 2003498, https://doi.org/10.1183/13993003.03498–2020.

3. Wang Z., Cryar A., Lemke O., Tober-Lau P., Ludwig D., Helbig E.T., Hippenstiel S., Sander L.E., Blake D., Lane C.S., Sayers R.L., Mueller C., Zeiser J., Townsend S., Demichev V., Mülleder M., Kurth F., Sirka E., Hartl J., Ralser M. A multiplex protein panel assay for severity prediction and outcome prognosis in patients with COVID-19: an observational multi-cohort study. *EClinicalMedicine* 2022; 49: 101495, https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101495.

4. Евразийская Ассоциация Терапевтов. *Калькулятор "Прогноз исходов острого периода COVID-19. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)"*. URL: https://euat.ru/calc/calc2022. Eurasian Association of Therapists. *Kal'kulyator "Prognoz iskhodov ostrogo perioda COVID-19. Rezul'taty mezhdunarodnogo registra "Analiz dinamiki komorbidnykh zabolevaniy u patsientov, perenesshikh infitsirovanie SARS-CoV-2 (AKTIV SARS-CoV-2)"* [Calculator "Forecast of outcomes of the acute period of COVID-19. Results of the international registry "Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2 (ACTIVE SARS-CoV-2)"]. URL: https://euat.ru/calc/calc2022.

5. Prabhakaran D., Singh K., Kondal D., Raspail L., Mohan B., Kato T., Sarrafzadegan N., Talukder S.H., Akter S., Amin M.R., Goma F., Gomez-Mesa J., Ntusi N., Inofomoh F., Deora S., Philippov E., Svarovskaya A., Konradi A., Puentes A., Ogah O.S., Stanetic B., Issa A., Thienemann F., Juzar D., Zaidel E., Sheikh S., Ojji D., Lam C.S.P., Ge J., Banerjee A., Newby L.K., Ribeiro A.L.P., Gidding S., Pinto F., Perel P., Sliwa K.; WHF COVID-19 Study Collaborators. Cardiovascular risk factors and clinical outcomes among patients hospitalized with COVID-19: findings from the World Heart Federation COVID-19 study. *Glob Heart* 2022; 17(1): 40, https://doi.org/10.5334/gh.1128.

6. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W.; the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020; 323(20): 2052–2050, https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775.

7. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L., Holden K.A., Read J.M., Dondelinger F., Carson G., Merson L., Lee J., Plotkin D., Sigfrid L., Halpin S., Jackson C., Gamble C., Horby P.W., Nguyen-Van-Tam J.S., Ho A., Russell C.D., Dunning J., Openshaw P.J., Baillie J.K., Semple M.G.; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1985, https://doi.org/10.1136/bmj.m1985.

8. 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., Евзерихина 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., Селезнева Н.М., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чижова О.Ю., Шапошник И.И., Щукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Аветисян С.А., Авоян 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., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батчаева А.С., 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., Дуйшобаев 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., Касымова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Керимова А.Ш., Ким Е.С., Киселева Н.В., Клименко Д.А., Климова А.В., Ковалишена О.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колядич М.И., Кондрякова О.В., Коновал М.П., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королева Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичев К.В., Кулчороева Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А., Левankова 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., По-

гребецкая 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., Соловьева Д.В., Соловьева 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., Федоришина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фоминова 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., Щербаков С.Ю., Яушева Е.А. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(4): 41–54, https://doi.org/10.15829/1560–4071–2021–4470. 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., Gomonova 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., Protsenko D.N., Ruzanov D.Yu., Sayganov S.A., Sarybaev A.S., Selezneva N.M., Sugraliev A.B., Fomin I.V., Khlynova O.V., Chizhova O.Yu., Shaposhnik I.I., Schukarev D.A., Abdrahmanova A.K., Avetisian S.A., Avoyan H.G., Azarian K.K., Aimakhanova G.T., Ayipova D.A., Akunov A.C., Alieva M.K., Aparkina A.V., Aruslanova O.R., Ashina E.Yu., Badina O.Y., Barisheva O.Yu., Batchayeva A.S., 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., Vilkova 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.K., Kaskaeva D.S., Kasymova K.F., Kerimbekova Z.B., Kerimova A.S., Kim E.S., Kiseleva N.V., Klimenko D.A., Klimova A.V., Kovalishena 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 C.K., Kuprina T.V., Kouranova I.V., 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 S.N., Nikitina N.M., Ogurlieva B.B., Odegova A.A., Omarova Yu.M., Omurzakova N.A., Ospanova S.O., Pahomova E.V., Petrov L.D., Plastinina 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., Titojkina 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., Cholponbaeva M.B., Chudinovskikh T.I., Shakhgildyan L.D., Shevchenko O.A., Sheshina T.V., Shishkina E.A., Shishkov K.Yu., Sherbakov S.Y., Yausheva 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. *Rossijskij kardiologiceskij zurnal* 2021; 26(4): 41–54, https://doi.org/10.15829/1560–4071–2021–4470.

9. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pua K., Chena Z., Guoa Q., Jia R., Wangb H., Wanga Y., Zhouaet Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91–95, https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017.

10. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L., Bi Z., Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020; 109(5): 531–538, https://doi.org/10.1007/s00392–020–01626–9.

11. Henry B.M., Santos de Oliveira M.H., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1021–1028, https://doi.org/10.1515/cclm-2020–0369.

12. Francone M., Iafrate F., Masci G.M., Coco S., Cilia F., Manganaro L., Panebianco V., Andreoli C., Colaiacomo M.C., Zingaropoli M.A., Ciardi M.R., Mastroianni C.M., Pugliese F., Alessandri F., Turriziani O., Ricci P., Catalano C. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol* 2020; 30(12): 6808–6817, https://doi.org/10.1007/s00330–020–07033-y.

13. Rahimi E., Shahisavandi M., Royo A.C., Azizi M., Bouhaddani S.E., Sigari N., Sturkenboom M., Ahmadizar F. The risk profile of patients with COVID-19 as predictors of lung lesions severity and mortality-Development and validation of a prediction model. *Front Microbiol* 2022; 13: 893750, https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.893750.

14. Standl E., Schnell O. Heart failure outcomes and Covid-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 175: 108794, https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108794.

15. Long B., Brady W.J., Koyfman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020; 38(7): 1504–1507, https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048.

16. Szekely Y., Lichter Y., Taieb P., Banai A., Hochstadt A., Merdler I., Gal Oz A., Rothschild E., Baruch G., Peri Y., Arbel Y., Topilsky Y. The spectrum of cardiac manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic echocardiographic study. *Circulation* 2020; 142(4): 342–353, https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971.

17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфек-*

ции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. Ministry of Health of the Russian Federation. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 7 (03.06.2020)* [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020)]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.

18. Jiang M., Li C., Zheng L., Lv W., He Z., Cui X., Dietrich C.F. A biomarker-based age, biomarkers, clinical history, sex (ABCS) — mortality risk score for patients with coronavirus disease 2019. *Ann Transl Med* 2021; 9(3): 230, https://doi.org/10.21037/atm-20–6205.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

И.А. Фролова, врач терапевт, ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России, ассистент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
Е.И. Тарловская, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
О.П. Абаева, д.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», Москва;
С.В. Романов, д.м.н., доцент, директор ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России, Нижний Новгород.
Для контактов: Фролова Ирина Анатольевна,
e-mail: frolova-ir@yandex.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА ПРИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ КОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

УДК 616.379–008.64
3.1.19 — эндокринология
Поступила 13.02.2023

М.А. Коротина, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Нижний Новгород

Цель — оценить безопасность применения метформина у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) при использовании йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов в ходе чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при остром инфаркте миокарда (ОИМ).

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное исследование включались больные (n=161) СД 2, последовательно госпитализированные с ОИМ с подъемом сегмента ST и подвергнутые чрескожному коронарному вмешательству. Медиана времени инициации терапии метформином — 5-е сутки от момента поступления. Уровень креатинина оценивался при поступлении и через 48 ч после ЧКВ. Критерием острого повреждения почек (ОПП) считали повышение креатинина >44 мкмоль/л или >25% от исходного значения. Кислотно-щелочное состояние крови (КЩС) и уровень лактата оценивали при поступлении и на 3-и сутки после начала приема метформина. Медиана продолжительности стационарного лечения составила 10 [8; 12] дней.

Результаты. В стационаре метформин был назначен 99 пациентам (61%), из них в 31 случае — впервые. Применение метформина до госпитализации по поводу ОИМ не сопровождалось увеличением риска развития ОПП: ОР 0,85 (0,37–1,96), p=0,69. На фоне применения метформина на 3-и сутки отмечаются клинически незначимые изменения КЩС, уровень лактата не увеличивался, случаев лактатацидоза не выявлено.

Заключение. Проведение ангиографии при остром инфаркте миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа, исходно получающих регулярную терапию метформином, не сопровождается повышением риска развития острого повреждения почек. У больных СД 2, госпитализированных по поводу ОИМ, назначение метформина за пределами 48 ч после ангиографии при рСКФ более 45 мл/мин не приводит к повышению лактата и клинически значимым отклонениям КЩС.

Ключевые слова: метформин; сахарный диабет 2-го типа; ангиография; острый инфаркт миокарда; йодсодержащее рентгеноконтрастное вещество; острое повреждение почек.

SAFETY OF METFORMIN USE DURING RADIOLOGICAL INVESTIGATIONS WITH IODINE-CONTAINING CONTRAST MEDIA IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

M. A. Korotina, I. G. Pochinka, L. G. Strongin
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim is to evaluate the safety of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2) using iodine-containing radiopaque agents during percutaneous coronary interventions (PCI) in acute myocardial infarction (AMI).

Materials and methods. A single-center prospective study included patients (n=161) with type 2 diabetes who were consecutively hospitalized with ST-elevation AMI and underwent percutaneous coronary intervention. The median time for initiation of metformin therapy was day 5 from the moment of admission. Creatinine levels were assessed on admission and 48 hours after PCI. The criterion for acute kidney injury determination (AKI) was an increase in creatinine >44 μmol/l or >25% of the initial value. The acid-base status of blood (ABS) and the level of lactate were assessed at admission and on day 3 after the start of metformin therapy. The median duration of in-patient treatment was 10 [8; 12] days.

Results. During hospitalization metformin was prescribed to 99 patients (61%), among them 31 cases took for the first time. Metformin use prior to hospitalization for AMI was not associated with an increased risk of developing AKI: RR 0.85 (0.37–1.96), p=0.69. Against the background of the use of metformin on day 3, clinically insignificant changes in acid-base balance were noted, the lactate level did not increase, and no cases of lactic acidosis were revealed.

Conclusion. Angiography for acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus initially receiving regular metformin therapy is not associated with an increased risk of developing acute kidney injury. In patients with type 2 diabetes hospitalized for AMI, the administration of metformin in 48 hours after angiography with eGFR over 45 ml/min does not cause an increase in lactate and clinically significant deviations in acid-base balance.

Key words: metformin; type 2 diabetes mellitus; angiography; acute myocardial infarction; iodine-containing radiopaque substance; acute kidney injury.

ВВЕДЕНИЕ

Ангиографические исследования являются неотъемлемой частью системы оказания помощи пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. С целью адекватной визуализации сосудистого русла при ангиографии применяются рентгеноконтрастные вещества, и на сегодняшний день эта процедура считается относительно безопасной для пациента. Однако некоторые категории больных требуют особого внимания, к примеру, пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). В частности, вопрос применения метформина у этих пациентов остается дискуссионным. Исторически так сложилось из-за риска развития лактатацидоза ввиду усугубления тканевой гипоксии, специфического осложнения, характерного для препаратов класса бигуанидов. В частности, это послужило поводом для прекращения использования предшественников метформина, фенформина и буформина в 70-е годы двадцатого века [1].

Важно учитывать и такой фактор при проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), как контраст-индуцированная нефропатия (КИН) [2], а наличие СД 2 уже само по себе является фактором риска развития КИН [3].

На практике эти опасения не подтверждаются, и продолжают накапливаться данные об отсутствии влияния метформина на риск развития КИН, равно как нет доказательств повышения риска лактатацидоза при использовании метформина и йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ [4–6]. Однако по-прежнему в инструкциях к препаратам указано, что сочетанное применение метформина и йодсодержащих контрастов является противопоказанным и необходимо исключить использование метформина в течение 48 часов до и после введения йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов. Это условие выполняется при проведении плановых ангиографических исследований.

Однако зачастую встречаются ситуации, когда требуется проведение экстренных ангиографических исследований, и в этом случае заранее прекратить прием метформина невозможно. Одна из таких ситуаций — это острый инфаркт миокарда (ОИМ), когда вопрос об отсрочке ангиографии для прерывания терапии метформином не рассматривается. Именно поэтому исследование безопасности сочетанного применения метформина и йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов можно проводить у больных ОИМ, которым выполняется чрескожное коронарное вмешательство.

Цель — оценить безопасность применения метформина у больных сахарным диабетом 2-го типа при использовании йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов в ходе чрескожных коронарных вмешательств при остром инфаркте миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое проспективное исследование включались больные СД 2, последовательно госпитализированные в Региональный сосудистый центр

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы

Параметр		Значение
Количество пациентов, n		161
Возраст, лет		66±9
Мужчины / женщины, n (%)		73 (45) / 88 (55)
Срок госпитализации от момента начала симптомов, n (%)	<2 ч	19 (12)
	2–12 ч	93 (58)
	12–24 ч	30 (18)
	>24 ч	19 (12)
Инфаркт-связанная артерия, n (%)	ПНА	71 (44)
	ОА	20 (12)
	ПКА	64 (40)
Острая сердечная недостаточность	ОЛЖН	16 (10)
	Кардиогенный шок	11 (7)
Фибрилляция предсердий, n (%)		16 (9,9)
Предшествующий инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)		26 (16)
Длительность СД 2, лет		7 [1; 10]
Впервые выявленный СД 2, n (%)		25 (15)
HbA1c, %		8,1±1,8
ИМТ, кг/м^2		30,4 [27,4; 35,0]
Уровень гликемии при поступлении, ммоль/л		13,3±4,2
Предшествующая сахароснижающая терапия, n (%)	Инсулин	33 (20)
	Метформин	89 (55)
	Препараты СМ	67 (42)
	иДПП-4	14 (9)
	иНГЛТ-2	5 (3)
Сахароснижающая терапия в стационаре, n (%)	Инсулинотерапия	111 (69)
	Метформин	99 (61)
	Препараты СМ	77 (48)
	иНГЛТ-2	51 (32)
ФВ, %		45,7±8,1
Максимальный уровень тропонина I, пг/мл		33087,5 [14090,0; 50000,0]
NT-proBNP, пг/мл		425,0 [100,7; 769,1]
АЛТ, Ед/л		27,5 [20,9; 41,6]

Примечания: ПНА — передняя нисходящая артерия; ОА — огибающая артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность; HbA1c — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; СМ — сульфонилмочевина; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; ФВ — фракция выброса; NT-proBNP — натрийуретический пептид; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

«Городской клинической больницы № 13» г. Нижнего Новгорода в связи с ОИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутые чрескожному коронарному вмешательству и подписавшие информированное согласие, за период с января по август 2021 г. Критерием исключения являлся смертельный исход в течение первых суток госпитализации. Всего в исследование включен 161 пациент. Общая характеристика исследуемой когорты представлена в таблице 1.

Диагноз ОИМ и СД 2 устанавливался на основании текущих клинических рекомендаций [7, 8]. Медиана продолжительности стационарного лечения составила 10 [8; 12] дней. При проведении ангиографии применялся йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат йогексол (300 мг йода/мл). Средняя доза препарата в исследуемой группе составила 123±58 мл.

Во время госпитализации пациентов с ОИМ и СД 2 управление гликемией осуществлялось следующим образом. Инсулинотерапия назначалась при наличии одного из следующих критериев: гликемия при поступлении ≥12,1 ммоль/л; инсулинотерапия до госпитализации по поводу ОИМ; наличие острой сердечной недостаточности, рСКФ<30 ммоль/л. В дальнейшем под контролем результатов лабораторных исследований рассматривался вопрос о назначении таблетированных сахароснижающих препаратов (ТСП). При отсутствии вышеуказанных критериев ТСП могли назначаться уже в первые сутки госпитализации, исключение составляли метформин и препараты класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), решение о применении которых принималось не ранее чем через 48 ч после ангиографии.

Для достижения этой цели было необходимо выполнить две задачи: 1) оценить безопасность отсутствия предварительной отмены метформина у больных СД 2 при проведении ЧКВ; 2) оценить безопасность раннего возобновления приема метформина больным СД 2 через 48 ч после ЧКВ. Для каждой из задач исследуемая группа разделялась на 2 подгруппы: в первом случае критерием деления был исходный прием метформина до госпитализации по поводу ОИМ; во втором — назначение метформина во время стационарного лечения пациенту с СД 2 после ангиографии.

Исходно до госпитализации метформин принимали 89 пациентов, суточная доза препарата составила 1500 [1000; 2000] мг. Решение о назначении метформина во время госпитализации впервые или о его возобновлении принималось с учетом следующих критериев: при отсутствии признаков острой сердечной и острой печеночной недостаточности, уровне рСКФ> 45 мл/мин, отсутствии кетонов в моче, нормальном значении лактата. Уровень креатинина оценивали в первые сутки при поступлении в стационар и через 48 ч после ЧКВ. Критерием острого повреждения почек (ОПП) считали повышение креатинина >44 мкмоль/л или >25% от исходного значения. При наличии у пациента ОПП метформин мог быть назначен позднее в случае нормализации уровня рСКФ в динамике. Кислотно-щелочное состояние крови (КЩС) и уровень лактата определяли при поступлении и на третьи сутки после начала приема метформина.

За время стационарного лечения метформин был назначен 99 больным (61%) в суточной дозе 2000 [1000; 2000] мг, из них в 31 случае метформин был назначен впервые. В этом случае начальная доза составляла 500 мг 1–2 раза в сутки с рекомендациями по дальнейшей титрации дозы. Из 68 пациентов, у которых применение метформина было возобновлено, в 55 случаях назначалась доза, используемая до госпитализации, и в 13 случаях потребовалось увеличить дозу метформина до терапевтической. Медиана времени старта терапии метформином составила 5-е [4; 7] сутки от момента поступления. В течение госпитализации монотерапия метформином назначалась в 11 случаях, комбинация с иНГЛТ-2 — в 17 случаях, комбинация с препаратами сульфонилмочевины (СМ) — в 30 случаях, многокомпонентная комбинация (метформин + СМ + иНГЛТ-2) применялась в 22 случаях. В 22 случаях применение метформина не было возобновлено.

Гликемия измерялась при поступлении в стационар, далее исследовалась натощак и перед основными приемами пищи. Медиана количества измерений гликемии в течение госпитализации составила 21 [14; 29] раз. Оценивалось количество случаев гипогликемии (уровень глюкозы <3,9 ммоль/л).

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 10.0. Характер распределения количественных данных оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартного отклонения (Mean ± SD), медиан и интерквартильных интервалов (Median [Q1; Q3]). Статистическую значимость различий количественных данных оценивали с помощью теста Mann–Whitney, долей — χ^2 Pearson. Различия считались значимыми при уровне p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 89 пациентов, исходно получающих терапию метформином до госпитализации в стационар, ОПП зарегистрировано у 14 (16%); из 72 больных, не применявших метформин до поступления, ОПП развилось у 13 (18%), (p=0,695, χ^2 Pearson). Таким образом, применение метформина до госпитализации по поводу ОИМ (и соответственно, до проведения ЧКВ с использованием рентгеноконтрастных препаратов) не сопровождалось увеличением риска развития ОПП: ОР 0,85 (0,37–1,96), p=0,69. Динамика уровня

Таблица 2

Динамика уровня креатинина через 48 ч после ангиографии в зависимости от применения метформина до госпитализации

Параметр	Пациенты, получавшие метформин до госпитализации (n=89)	Пациенты, не получавшие метформин до госпитализации (n=72)	p
Уровень креатинина при поступлении, мкмоль/л	92,9±39,5	102,7±45,6	0,15
рСКФ при поступлении, мл/мин	70,0±22,9	68,3±24,7	0,66
Уровень креатинина через 48 ч после ангиографии, мкмоль/л	99,1±39,7	110,9±51,2	0,11
рСКФ через 48 ч после ангиографии, мл/мин	65,2±20,4	63,7±23,5	0,68

Примечание: рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3

Параметры лабораторного контроля пациентов исследуемой группы во время стационарного лечения

Параметр	Пациенты, получавшие метформин в стационаре (n=99)	Пациенты, не получавшие метформин в стационаре (n=62)	p
Уровень креатинина через 48 ч после ангиографии, мкмоль/л	93,2±21,3	122,9±64,9	<0,001*
рСКФ через 48 ч после ангиографии, мл/мин	68,7±17,9	57,7±25,8	0,002*
pH	7,40 [7,38; 7,42]	7,38 [7,34; 7,39]	0,039*
Лактат, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,7]	1,5 [1,3; 2,5]	0,069
BE, ммоль/л	–0,8 [–1,9; 0,8]	–2,2 [–3,3; 0,9]	0,12
АЛТ, Ед/л	28,3 [21,2; 41,3]	27,3 [20,5; 44,0]	0,72
Количество случаев гипогликемии (<3,9 ммоль/л)	9 (9%)	7 (11%)	0,603

Примечания: BE — дефицит оснований; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

креатинина после проведения ЧКВ представлена в таблице 2. У пациентов, исходно получавших метформин до госпитализации, при оценке уровня креатинина через 48 ч после ангиографии различия оказались статистически незначимыми: 92,9±39,5 vs 99,1±39,7 мкмоль/л (p=0,06, Wilcoxon).

В таблице 3 представлены параметры лабораторного контроля пациентов в зависимости от назначения метформина во время стационарного лечения.

В группе больных, которым метформин был назначен, на 3-и сутки от начала использования препарата отмечаются статистически значимые изменения показателей КЩС: снижение pH с 7,40 [7,34; 7,42] при поступлении до 7,37 [7,36; 7,40] (p<0,01, Wilcoxon) и нарастание дефицита оснований BE с –0,8 [–1,9; 0,8] ммоль/л до –1,3 [–2,4; –0,2] соответственно (p=0,01, Wilcoxon). Следует заметить, что выявленные изменения находятся в пределах референсных интервалов и не имеют клинического значения. Уровень лактата при этом не увеличивался: 1,4 [1,1; 1,7] vs 1,4 [1,1; 1,6] ммоль/л (p=0,8, Wilcoxon). Случаев лактатацидоза в исследуемой группе зафиксировано не было.

При оценке количества случаев гипогликемии во время госпитализации различия оказались статистически незначимыми, из 16 случаев гипогликемии в 15 применялась инсулинотерапия и в 1 случае — препарат сульфонилмочевины. При этом из 89 больных, исходно получавших метформин до госпитализации, гипогликемии были зафиксированы у 6 (7%), среди 72 пациентов, которые не принимали метформин до поступления в стационар, гипогликемии были в 10 случаях (14%) (p=0,32, χ^2 Pearson).

ОБСУЖДЕНИЕ

Решение о назначении метформина принималось индивидуально для каждого пациента в зависимости от клинической ситуации. Метформин назначался пациентам при отсутствии острой сердечной недостаточности, острых и хронических нарушений функции печени и почек, ограничивающих применение метформина

согласно инструкции к препарату, при отсутствии кетоза и нормальном уровне лактата. Обратим внимание, что 22 больным, получавшим метформин до госпитализации, препарат вновь назначен не был. Причины этого — осложненное течение ОИМ (7 пациентов), сопутствующая острая госпитальная инфекция COVID-19 (5 пациентов), наличие повышенного уровня лактата и длительно сохраняющегося кетоза в моче (5 пациентов), низкий уровень рСКФ (2 пациента), повышение АЛТ более 3 референсных значений (2 пациента).

В проведенном исследовании получены важные с клинической точки зрения результаты. Подтверждена безопасность проведения ангиографии на фоне непрерванного приема метформина. Применение метформина до госпитализации не сопровождалось увеличением риска развития ОПП после ангиографии: ОР 0,85 (0,37–1,96), p=0,69. Применение метформина за пределами первых 48 ч после ЧКВ не сопровождалось повышением уровня лактата и клинически значимыми изменениями pH и BE. Случаев лактатацидоза, равно как и предпосылок к его развитию, не выявлено. Эти данные находят подтверждение в работах других авторов [9]. Так, в когортном исследовании было показано, что для пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST непрерывная терапия метформином после проведения ЧКВ не играла роли во влиянии на развитие КИН, ОР 0,69 (0,32–1,52) (p=0,365), также не было зафиксировано случаев лактатацидоза [10]. На сегодняшний день есть исследования о безопасности продолжения лечения метформином у пациентов, перенесших плановую коронароангиографию, с сохранной функцией почек [11]. Это находит свое отражение в некоторых руководствах, где есть указание, что для пациентов без признаков ОПП и с рСКФ≥30 мл/мин/1,73 м^2 нет необходимости прекращать прием метформина до и после внутривенного введения йодсодержащего контрастного вещества с обязательной оценкой функции почек после проведения процедуры [6]. К сожалению, инструкции к препарату по-прежнему содержат ограничения, что определяет практику и не всегда идет на пользу больному, потому что прерывание терапии вынуждает в ряде случаев заменять метформин другими сахароснижающими препаратами, в частности инсулином, что потенциально может увеличить риски наступления нежелательных явлений у пациента.

Полученные результаты добавляют доказательства в копилку данных о безопасности метформина при проведении контрастных исследований у больных с сохраненной или умеренно сниженной функцией почек. И выводы, сделанные на данной популяции больных с ОИМ и ЧКВ, можно экстраполировать на другие клинические ситуации, требующие проведения исследований с использованием йодсодержащих контрастных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение ангиографии при остром инфаркте миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа, исходно получающих регулярную терапию метформином, не сопровождается повышением риска развития острого повреждения почек.

У больных сахарным диабетом 2-го типа, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда, назначение метформина за пределами 48 ч после ангиографии при расчетной скорости клубочковой фильтрации более 45 мл/мин не приводит к повышению лактата и клинически значимым отклонениям показателей кислотно-щелочного состояния крови.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1566–1576, https://doi.org/10.1007/s00125–017–4318-z.

2. Van der Molen A.J., Reimer P., Dekkers I.A., Bongartz G., Bellin M.F., Bertolotto M., Clement O., Heinz-Peer G., Stacul F., Webb J.A.W., Thomsen H.S. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients. *Eur Radiol* 2018; 28(7): 2856–2869, https://doi.org/10.1007/s00330–017–5247–4.

3. Khwaja A. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120(4): 179–184, https://doi.org/10.1159/000339789.

4. Baerlocher M.O., Asch M., Myers A. Metformin and intravenous contrast. *CMAJ* 2013; 185(1): E78, https://doi.org/10.1503/cmaj.090550.

5. Kao T.W., Lee K.H., Chan W.P., Fan K.C., Liu C.W., Huang Y.C. Continuous use of metformin in patients receiving contrast medium: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2022; 32(5): 3045–3055, https://doi.org/10.1007/s00330–021–08395–7.

6. ACR Committee on Drugs and Contrast Media *ACR manual on contrast media*; 2022; 139 p.

7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Артемова Е.В., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемилова З.Н., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мельникова О.Г., Михина М.С., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Скляник И.А., Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. *Сахарный диабет* 2021; 24(1S): 1–148, https://doi.org/10.14341/DM12802. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galsty-

an G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Y., Tokmakova A.Y., Shamkhalova M.S., Jarek-Martynova I.Ya., Artemova E.V., Beshlieva D.D., Bondarenko O.N., Volevodz N.N., Gomova I.S., Grigoryan O.R., Dzhemilova Z.N., Esayan R.M., Ibragimova L.I., Kalashnikov V.Y., Kononenko I.V., Laptev D.N., Lipatov D.V., Melnikova O.G., Mikhina M.S., Michurova M.S., Motovilin O.G., Nikonova T.V., Rozhivanov R.V., Sklyanik I.A., Shestakova E.A. Standards of specialized diabetes care. 10th edition. *Sakharni diabet* 2021; 24(1S): 1–148, https://doi.org/10.14341/DM12802.

8. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25(11): 251–310, https://doi.org/10.15829/29/1560–4071–2020–4103. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2020; 25(11): 251–310, https://doi.org/10.15829/29/1560–4071–2020–4103.

9. Zeller M., Labalette-Bart M., Juliard J.M., Potier L., Feldman L.J., Steg P.G., Cottin Y., Roussel R. Metformin and contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST segment elevation myocardial infarction: amulticenter study. *Int J Cardiol* 2016; 220: 137–142, https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.076.

10. Yu Q., Zhu J.-J., Liu W.-X. Effect of continuous use of metformin on kidney function in diabetes patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20(1): 187, https://doi.org/10.1186/s12872–020–01474–5.

11. Oktay V., Calpar Cirali I., Sinan Ü.Y., Yıldız A., Ersanli M.K. Impact of continuation of metformin prior to elective coronary angiography on acute contrast nephropathy in patients with normal or mildly impaired renal functions. *Anatol J Cardiol* 2017; 18(5): 334–339, https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2017.7836.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

М.А. Коротина, аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

И.Г. Починка, д.м.н., доцент; заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Л.Г. Стронгин, д.м.н., профессор; профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Коротина Мария Антоновна,
e-mail: masha_95–01@mail.ru

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФРОНТО-ОКЦИПИТАЛЬНОГО ГРАДИЕНТА В ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АМИЛОИДНОЙ АНГИОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С ПОЛУШАРНЫМ ИНСУЛЬТОМ

УДК 616.133.33–02: 616–003.821: 616–073.756.8
3.1.24 — неврология
Поступила 28.12.2022

О. А. Новосадова, В. Н. Григорьева, А. П. Баврина
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Прижизненная диагностика церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) сложна, поэтому поиск новых нейровизуализационных маркеров этой патологии по-прежнему актуален. Один из таких маркеров — фронто-окципитальный градиент (ФОГ), определяемый путем сопоставления оценок гиперинтенсивности белого вещества в передних и задних отделах головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Цель исследования — определение чувствительности и специфичности фронто-окципитального градиента как нейровизуализационного маркера диагностики вероятной церебральной амилоидной ангиопатии.

Материалы и методы. Обследовано 37 пациентов старше 55 лет в остром периоде полушарного ишемического и геморрагического инсульта с артериальной гипертензией в анамнезе. Основная группа — 15 больных с диагнозом «Вероятная ЦАА» согласно Бостонским критериям, контрольная группа — 22 больных с гипертензивной церебральной микроангиопатией. Всем пациентам проведена МРТ головного мозга с расчетом ФОГ. Для статистического анализа результатов применялся пакет прикладных программ SPSS Statistics (v.27). В описательной статистике использовались минимальное значение (мин.), максимальное значение (макс.), медиана (Me) и межквартильный интервал в виде 25 и 75% процентилей — Me [Q1; Q3].

Результаты. В основной группе ФОГ варьировал от +3 до –5 и составил –2 [–3,5;–1,5], в контрольной — от –3 до +5 баллов, в среднем — 1 [0,0;2,0] ($p<0,001$). Значения ФОГ свидетельствуют, что в основной группе больных доминировали изменения в затылочных долях, а в контрольной — в лобных долях. Результаты ROC-анализа указывают на высокую специфичность и чувствительность ФОГ в диагностике ЦАА.

Заключение. ЦАА является труднодиагностируемым патологическим состоянием с геморрагическими и негеморрагическими маркерами поражения. Первостепенное значение в диагностике ЦАА принадлежит нейровизуалиционным методам, а именно МРТ. Низкие значения ФОГ (менее 0) свидетельствуют в пользу наличия у больного ЦАА и могут быть использованы в качестве диагностического нейровизуализационного прижизненного маркера данной патологии.

Ключевые слова: инсульт; церебральная амилоидная ангиопатия; гиперинтенсивность белого вещества; фронто-окципитальный градиент.

DETERMINATION OF THE FRONT-OCCIPITAL GRADIENT IN THE DIAGNOSIS OF CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY IN PATIENTS WITH HEMISPHERIC STROKE

O. A. Novosadova, V. N. Grigoryeva, A. P. Bavrina
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Intravital diagnosis of cerebral amyloid angiopathy (CAA) is difficult, so the search for new neuroimaging markers of this pathology is still relevant. One of these markers is the fronto-occipital gradient (FOG), which is determined by comparing estimates of white matter hyperintensity in the anterior and posterior regions of the brain according to magnetic resonance imaging (MRI).

The aim of the study was to determine the sensitivity and specificity of the fronto-occipital gradient as a neuroimaging marker for diagnosing probable cerebral amyloid angiopathy.

Materials and methods. The study involved 37 patients over 55 y. o. during the acute period of hemispheric ischemic and hemorrhagic stroke with a history of arterial hypertension. The main group consisted of 15 patients diagnosed with "Probable CAA" according to the Boston criteria, the control group consisted of 22 patients with hypertensive cerebral microangiopathy. All patients underwent MRI of the brain with FOG calculation. SPSS Statistics (v.27) application package was used for statistical analysis of the results. Descriptive statistics used the minimum value (min.), maximum value (max.), median (Me) and interquartile interval in the form of 25 and 75% percentiles — Me [Q1; Q3].

Results. In the main group, FOG varied from +3 to –5 and amounted to –2 [–3.5;–1.5], in the control group — from –3 to +5 points, on average — 1 [0.0;2.0] ($p<0.001$). The FOG values indicate that changes in the occipital lobes dominated in the main group of patients, and in the frontal lobes in the control group. The results of the ROC- analysis indicate a high specificity and sensitivity of FOG in the diagnosis of CAA.

Conclusion. CAA is a pathological condition causing diagnostic difficulties with hemorrhagic and non-hemorrhagic lesion markers. The paramount importance in diagnosing of CAA belongs to neuroimaging methods, namely MRI. Low FOG values (less than 0) testify in favor of the presence of CAA in a patient and can be used as a diagnostic neuroimaging marker of this pathology in vivo.

Key words: stroke; cerebral amyloid angiopathy; white matter hyperintensity; fronto-occipital gradient.

ВВЕДЕНИЕ

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) — хроническое цереброваскулярное заболевание, обусловленное отложением бета-амилоида в стенках артерий среднего и мелкого калибров головного мозга [1]. В настоящее время возрастает интерес исследователей всего мира к этому заболеванию, что объясняется ростом его распространенности и повышением риска развития инсультов и деменции у больных с этой патологией [2]. Для подтверждения диагноза данного заболевания на сегодняшний день применяются модифицированные Бостонские критерии, в соответствии с которыми выделяют достоверный, вероятный и возможный варианты ЦАА [3].

«Достоверная ЦАА» может быть установлена на основании данных патоморфологического исследования при выявлении кровоизлияний типичной локализации в отсутствие иных диагностически значимых повреждений головного мозга. Именно посмертная биопсия головного мозга рассматривается как главный метод верификации ЦАА [4].

В реальной клинической практике наибольшее значение имеет диагноз «Вероятная ЦАА», который устанавливается с учетом клинических и нейровизуализационных данных. Выделяют строго специфичные геморрагические нейровизуализационные маркеры ЦАА и негеморрагические маркеры патологии белого вещества головного мозга, к которым в частности относятся гиперинтенсивности белого вещества (ГБВ, англ.— White Matter hyperintensites) [5]. ГБВ представляют собой зоны повышения сигнала по магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режимах T2/FLAIR в белом веществе головного мозга [6] и могут отмечаться при микроангиопатии головного мозга разного генеза, но наиболее часто — при ЦАА и гипертензивной церебральной микроангиопатии (гЦМА) [7]. Сходство клинических проявлений патологии мелких церебральных сосудов при ЦАА и гЦМА диктует необходимость поиска методов их дифференциальной диагностики, поскольку тактика ведения пациентов с данными состояниями отличается [8].

В то время как для гЦМА ГБВ являются одними из признанных «нейровизуализационных маркеров» при выполнении МРТ головного мозга [9], взаимос-

вязь между ЦАА и наличием ГБВ стала изучаться лишь в последнее десятилетие [10]. Следует отметить, что для ЦАА характерно преобладание ГБВ в задних отделах головного мозга и в перивентрикулярном белом веществе, окружающем задние рога боковых желудочков, а при гЦМА в патологический процесс вовлекается вся перивентрикулярная область [11, 12].

Вышеописанные данные послужили основанием для того, чтобы рассматривать преобладание гиперинтенсивностей глубокого и перивентрикулярного белого вещества в затылочных областях головного мозга как возможный негеморрагический нейровизуализационный маркер ЦАА. С этой целью предложено понятие «фронто-окципитального градиента» (ФОГ), расчет которого основан на сопоставлении распространенности гиперинтенсивностей перивентрикулярного, глубокого и юкстакортикального белого вещества в передних и задних отделах головного мозга на аксиальных МРТ-срезах в режимах Т2/FLAIR [5].

Хотя ФОГ предложен как негеморрагический поддерживающий критерий ЦАА, точные данные об информативности данного МР-признака в нейровизуализационной диагностике ЦАА отсутствуют, что и обусловило актуальность нашего исследования.

Цель исследования — определение чувствительности и специфичности фронто-окципитального градиента как нейровизуализационного маркера диагностики вероятной церебральной амилоидной ангиопатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Нижегородского регионального сосудистого центра обследовано 37 больных, находящихся в остром периоде ишемического и геморрагического полушарного инсульта с артериальной гипертензией (АГ) в анамнезе. Все больные были старше 55 лет (средний возраст — 66,8±8,34 года). Критерии исключения: декомпенсированная соматическая и/или психическая патология и значимые когнитивные нарушения.

В основную группу исследования (n=15) включены больные с диагнозом «вероятная ЦАА» согласно Бостонским критериям 2010 г. [5]. Контрольная группа (n=22) представлена пациентами с гЦМА [13, 14] при несоответствии заболевания Бостонским критериям ЦАА. Группы сопоставимы по поло-возрастным характеристикам. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Концепция исследования одобрена Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета.

Нейровизуализационное обследование проводилось на томографе General Electric Signa Infinity HiSpeed Plus с магнитной индукцией 1,5 Тл. Протокол исследования включал импульсные последовательности Т2, Т1, FLAIR в 3 плоскостях. Оценивали гиперинтенсивности отдельно перивентрикулярного, глубокого и юкстакортикального белого вещества лобных и затылочных долей по шкале гиперинтенсивностей белого вещества, суммировали балльные оценки. ФОГ вычислялся как разность между баллом ГБВ лобной доли и таковым для затылочной доли, варьируя от –6 до 6, при этом значения выше 0 указывали на преимущественно лобные изменения, меньше 0 — на изменения в затылочных долях [5].

Для статистического анализа результатов применялся пакет прикладных программ SPSS Statistics (v.27). В описательной статистике использовались минимальное значение (мин.), максимальное значение (макс.), медиана (Me) и межквартильный интервал в виде 25 и 75% процентилей — Me [Q1; Q3]. Тип распределения изучаемых параметров определялся с помощью теста Шапиро–Уилка. Поскольку распределение не являлось нормальным, для сравнительного анализа основной и контрольной групп использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. За критический уровень значимости принималось значение $p<0,05$. Для оценки чувствительности и специфичности ФОГ как диагностического маркера применялись четырехпольные таблицы сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основной группе пациентов ФОГ варьировал от +3 до –5 и составил –2 [–3,5;–1,5]. В контрольной группе диапазон ФОГ был от –3 до +5 баллов, в среднем 1 [0,0;2,0] (рис. 1).

ФОГ в группе пациентов с ЦАА был статистически значимо ниже, чем в группе гЦМА ($p<0,001$). Полученные значения ФОГ свидетельствуют, что в основной группе больных доминировали изменения в затылочных долях, а в контрольной — в лобных долях.

В целях расчета чувствительности и специфичности для каждой модели строились четырехпольные таблицы сопряженности (табл. 1, 2).

Анализ таблиц сопряженности значений ФОГ и наличия ЦАА или гЦМА в группах обследования позволил рассчитать следующие показатели эффективности модели для диагностики церебральных микроангиопатий: чувствительность, специфичность и предсказательная значимость положительного результата (ПЗПТ), предсказательная значимость отрицательного результата (ПЗОТ) и диагностическая эффективность теста (ДЭТ) (табл. 3).

Из таблицы 4 следует, что ФОГ является надежным маркером ЦАА, имея высокую чувствительность и ДЭТ, т.е. возможность одновременно правильно определять истинно отрицательные и истинно положительные результаты.

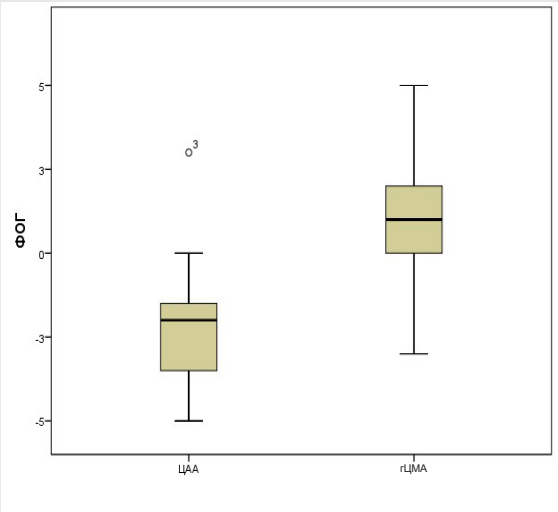


Рис. 1. Показатели фронто-окципитального градиента в исследуемых группах (Me [Q1; Q3])

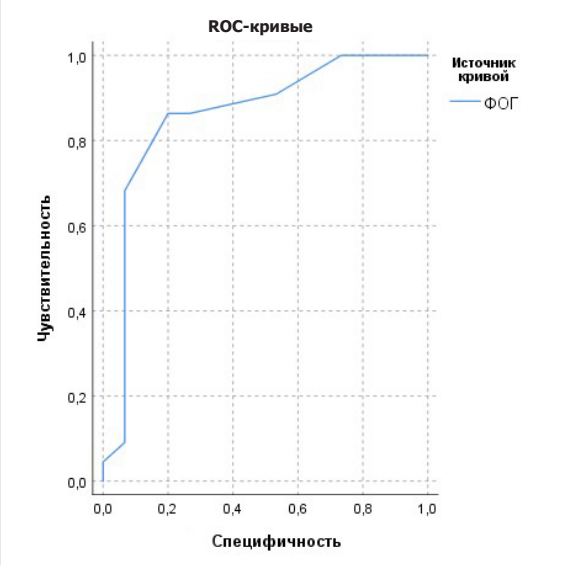


Рис. 2. ROC-кривая диагностики церебральной амилоидной ангиопатии в зависимости от показателя фронто-окципитального градиента

Таблица 1

Таблица сопряженности для диагностики церебральной амилоидной ангиопатии

	Отрицательный исход	Положительный исход
Отсутствие предиктора	15	3
Наличие предиктора	1	12

Таблица 2

Таблица сопряженности для диагностики гипертензивной церебральной микроангиопатии

	Отрицательный исход	Положительный исход
Отсутствие предиктора	12	1
Наличие предиктора	3	15

Таблица 3

Показатели эффективности модели для диагностики церебральных микроангиопатий

Показатель	ЦАА	гЦМА
Порог	<1	≥1
Чувствительность	0,923	0,833
Специфичность	0,833	0,923
ПЗПТ	80,00	93,75
ПЗОТ	93,75	80,00
ДЭТ	87,1	87,1

Построение ROC-кривой (рис. 2) показало высокое качество работы бинарного классификатора (разделение на группы ЦАА и гЦМА) с помощью предиктора ФОГ. Для кривой получен AUC=0,859, это означает, что присутствуют шансы в 85,9% разделения моделью положительных и отрицательных событий (в нашем случае разделение пациентов на группы ЦАА и гЦМА с помощью показателя ФОГ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на повсеместное внедрение в клиническую практику КТ и МРТ, предоставивших возможность прижизненной верификации ЦАА, на сегодняшний день вопросы ранней диагностики этой патологии до конца не решены [15]. Наряду с ЦАА, распространенным фактором риска развития церебральной микроангиопатии является АГ, поэтому необходим поиск четких дифференциально-диагностических критериев поражения мелких церебральных сосудов различной этиологии [16].

Рассчитываемый по результатам МРТ фронто-окципитальный градиент позволяет оценить различную выраженность Т2-гиперинтенсивностей белого вещества между лобной и затылочной долями [5, 16]. Результаты нашей работы указывают на статистически значимые различия в значениях ФОГ при ЦАА и гЦМА. Полученные показатели ФОГ ниже 1 свидетельствуют о преобладании поражения затылочных долей головного мозга, характерного для ЦАА, что соответствует данным литературы [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Церебральная амилоидная ангиопатия является труднодиагностируемым патологическим состоянием с геморрагическими и негеморрагическими маркерами поражения. Высокая специфичность пространственного паттерна Т2-гиперинтенсивностей белого вещества головного мозга при церебральной амилоидной ангиопатии определяет потенциал его использования в качестве биомаркера данной патологии. Фронто-окципитальный градиент является перспективным негеморрагическим маркером, обладающим высокой специфичностью и чувствительностью в диагностике церебральной амилоидной ангиопатии.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McLauchlan D., Malik G.A., Robertson N.P. Cerebral amyloid angiopathy: subtypes, treatment and role in cognitive impairment. *J Neurol* 2017; 264(10): 2184–2186, https://doi.org/10.1007/s00415-017-8608-7.

2. Jäkel L., De Kort A.M., Klijn C.J.M., Schreuder F.H.B.M., Verbeek M.M. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: a systematic review and meta- analysis. *Alzheimers Dement* 2022; 18(1): 10–18, https://doi.org/10.1002/alz.12366.

3. Charidimou A., Boulouis G., Frosch M.P., Baron J.C., Pasi M., Albucher J.F., Banerjee G., Barbato C., Bonneville F., Brandner S., Calviere L., Caparros F., Casolla B., Cordonnier C., Delisle M.B., Deramecourt V., Dichgans M., Gokcal E., Herms J., Hernandez-Guillamon M., Jäger H.R., Jaunmuktane Z., Linn J., Martinez-Ramirez S., Martinez-Saez E., Mawrin C., Montaner J., Moulin S., Olivot J.M., Piazza F., Puy L., Raposo N., Rodrigues M.A., Roeber S., Romero J.R., Samarasekera N., Schneider J.A., Schreiber S., Schreiber F., Schwall C., Smith C., Szalardy L., Varlet P., Viguier A., Wardlaw J.M., Warren A., Wollenweber F.A., Zedde M., van Buchem M.A., Gurol M.E., Viswanathan A., Al-Shahi Salman R., Smith E.E., Werring D.J., Greenberg S.M. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicenter, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol* 2022; 21(8): 714–725, https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00208-3.

4. Graff-Radford J., Lesnick T.G., Mielke M.M., Constantopoulos E., Rabinstein A.A., Przybelski S.A., Vemuri P., Botha H., Jones D.T., Ramanan V.K., Petersen R.C., Knopman D.S., Boeve B.F., Murray M.E., Dickson D.W., Jack C.R., Kantarci K., Reichard R.R. Cerebral amyloid angiopathy burden and cerebral microbleeds: pathological evidence for distinct phenotypes. *J Alzheimers Dis* 2021; 81(1): 113–122, https://doi.org/10.3233/JAD-201536.

5. Charidimou A., Frosch M.P., Al-Shahi Salman R., Baron J.C., Cordonnier C., Hernandez-Guillamon M., Linn J., Raposo N., Rodrigues M., Romero J.R., Schneider J.A., Schreiber S., Smith E.E., van Buchem M.A., Viswanathan A., Wollenweber F.A., Werring D.J., Greenberg S.M. Advancing diagnostic criteria for sporadic cerebral amyloid angiopathy: study protocol for a multicenter MRI-pathology validation of Boston criteria v2.0. *Int J Stroke* 2019; 14(9): 956–971, https://doi.org/10.1177/1747493019855888.

6. Raina A., Zhao X., Grove M.L., Bressler J., Gottesman R.F., Guan W., Pankow J.S., Boerwinkle E., Mosley T.H., Fornage M. Cerebral white matter hyperintensities on MRI and acceleration of epigenetic aging: the atherosclerosis risk in communities study. *Clinical Epigenetics* 2017; 9: 21, https://doi.org/10.1186/s13148-016-0302-6.

7. Kozberg M.G., Perosa V., Gurol M.E., Veluw S.J. A practical approach to the management of cerebral amyloid angiopathy. *Int J Stroke* 2020; 16(4): 356–369, https://doi.org/10.1177/1747493020974464.

8. Wermer M.J.H., Greenberg S.M. The growing clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Opin Neurol* 2018; 31(1): 28–35, https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000510.

9. Uiterwijk R., Staals J., Huijts M., de Leeuw P.W., Kroon A.A., Oostenbrugge R.J. MRI progression of cerebral small vessel disease and cognitive decline in patients with hypertension. *J Hypertens* 2017; 35(6): 1263–1270, https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001294.

10. Gurol M.E., Sacco R.L., McCullough L.D. Multiple faces of cerebral small vessel diseases. *Stroke* 2020; 51(1): 9–11, https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027969.

11. Charidimou A., Boulouis G., Haley K., Auriel E., van Etten E.S., Fotiadis P., Reijmer Y., Ayres A., Vashkevich A., Dipucchio Z.Y., Schwab K.M., Martinez-Ramirez S., Rosand J., Viswanathan A., Greenberg S.M., Gurol M.E. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology* 2016; 86(6): 505–511, https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002362.

12. Thanprasertsuk S., Martinez-Ramirez S., Pontes-Neto O.M., Ni J., Ayres A., Reed A., Swords K., Gurol M.E., Greenberg S.M., Viswanathan A. Posterior white matter disease distribution as a predictor of amyloid angiopathy. *Neurology* 2014; 83(9): 794–800, https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000732.

13. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Добрынина Л.А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018; 118(2): 90–99, https://doi.org/10.17116/jnevro20181182190–99. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Dobrynina L.A. Aktual'nye problemy patologii golovnogo mozga pri tserebral'noy mikroangiopatii. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova* 2018; 118(2): 90–99, https://doi.org/10.17116/jnevro20181182190–99.

14. Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(1): 61–68, https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.1.9. Gnedovskaya E.V., Dobrynina L.A., Krotenkova M.V., Sergeeva A.N. MRI in the assessment of cerebral small vessel disease. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* 2018; 12(1): 61–68, https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.1.9.

15. Zhang S.C., Jia J.J., Zhao H.L., Zhou B., Wang W., Lu X.H., Wang H., Wang Z.F., Wu W.P. Early MRI imaging and follow-up study in cerebral amyloid angiopathy. *Open Med (Wars)* 2021; 16(1): 257–263, https://doi.org/10.1515/med-2021–0212.

16. Phuah C.L., Chen Y., Strain J.F., Yechoor N., Laurido-Soto O.J., Ances B.M., Lee J.M.; for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of data-driven white matter hyperintensity spatial signatures with distinct cerebral small vessel disease. *Neurology* 2022; 99: e2535-e2547, https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201186.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О.А. Новосадова, аспирант кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

В.Н. Григорьева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

А.П. Баврина, к.б.н., доцент, зав. кафедрой информационных технологий ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Новосадова Оксана Александровна,
e-mail: novosadova_o_a@mail.ru

РАСЧЕТ ДЕФОРМАЦИЙ И ОЦЕНКА СТАТИЧЕСКОЙ ПРОЧНОСТИ ИМПЛАНТАЦИОННЫХ СИСТЕМ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ И КОНСТРУКЦИЙ НА ПРИМЕРЕ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ LIKO 4X10

УДК 616.314–002–089.23
3.1.7 — стоматология
Поступила 09.12.2022

Ю.А. Сергеев[1], А.А. Долгалев[1, 3], В.М. Аванисян[1], Д.Ю. Семериков[2], П.М. Атапин[3], С.А. Гуренко[3]

[1]ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ставрополь;

[2]ООО «Стоматологическая клиника Валентина», Нягань;

[3]ООО «МИП Имплант Аддитивные Технологии», Ставрополь

С целью изучения влияния формы и конструкции на биомеханику дентального имплантата была проведена сравнительная оценка напряженно-деформированного состояния с использованием систем для компьютерного инженерного анализа. На примере дентальных имплантатов отечественной имплантационной системы IRIS — цилиндрического имплантата ЛИКО-М 4х10 и имплантата конусной формы ЛИКО-М ДГ 4х10 — были смоделированы компьютерные модели с учетом физических параметров с последующим упругим и упругопластическим расчетами.

Ключевые слова: дентальный имплантат; конструкция; геометрическая модель; компьютерная модель; компьютерное моделирование; напряженно-деформированное состояние; статическая прочность.

CALCULATION OF DEFORMATIONS AND EVALUATION OF STATIC STRENGTH OF IMPLANTATION SYSTEMS OF VARIOUS SHAPES AND DESIGNS ON THE EXAMPLE OF DENTAL IMPLANTS LIKO 4X10

Yu.A. Sergeev[1], A.A. Dolgalev[1], V.M. Avanisyan[1], D.Yu. Semerikov[2], P.M. Atapin[3], S.A. Gurenko[3]

[1]Stavropol State Medical University, Stavropol;

[2]Limited Liability Company "Dental Clinic Valentina", Nyagan;

[3]Limited Liability Company "Implant Additive Technologies", Stavropol

In order to study the influence of shape and design to the biomechanics of a dental implant, a comparative assessment of the stress-strain state was carried out using systems for computer engineering analysis. On the example of dental implants of the domestic implantation system IRIS — a cylindrical implant LIKO-M 4x10 and a conical implant LIKO-M DG 4x10 — computer models were modeled taking into account physical parameters, followed by elastic and elastic-plastic calculations.

Key words: dental implant; construction; geometric model; computer model; computer modeling; stress-strain state; static strength.

ВВЕДЕНИЕ

Для такой бурно развивающейся отрасли стоматологии, как дентальная имплантология, первоочередной задачей в настоящее время является получение клинически эффективных результатов лечения [1, 2], что во многом гарантируется созданием новых медицинских изделий, а также технологически совершенных дентальных имплантатов [3]. Решение данного вопроса сводится к оптимизации технологии производства, достижению экономической выгоды, а также к сокращению сроков и стоимости будущих изделий [4]. Стоит отметить, что именно безопасность и биосовместимость позволяют таким изделиям функционировать достаточно длительный промежуток времени [2, 5, 6]. Однако первостепенным фактором является биофизическая составляющая, которая должна полноценно имитировать естественные зубы, а также обладать высокими прочностными и долговечными характеристиками.

Результативным методом оценки прочности, надежности и предельных физических значений является автоматизированный инженерный анализ [7, 8] — его применение позволяет определить эффективность, функционирование и конкурентоспособность изделия, а также помогает в совершенствовании конструкций дентальных имплантатов. Наиболее известными CAE-системами (Computer-Aided Engineering — системы автоматизации инженерных расчетов), применяемыми для воссоздания поведения и функционала такого рода изделий, являются программы ABAQUS, ANSYS [8,9].

Цель исследования — сравнительная оценка упругой и упругопластической деформации дентальных имплантатов 4x10 цилиндрической и конусной форм, а также различной конструкции на границе «тело имплантата — кость», «абатмент — тело имплантата» с применением компьютерного моделирования напряженно-деформированного состояния.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были выбраны цилиндрический дентальный имплантат ЛИКО-М 4x10 и дентальный имплантат конусной формы ЛИКО-М ДГ 4x10 (рис. 1 и 2). Имплантаты имеют различные конструкции и материалы, из которых они изготовлены.

Имплантаты были расположены в блоках костной ткани, которые закрепили по боковым и нижней поверхностям. При этом между блоками костной ткани, телами имплантатов и абатментами имелся ряд контактов:

— граничный контакт наблюдался в области между телом имплантата и блоком костной ткани и обуславливал полное кинематическое связывание точек, находящихся в области сочлененных контактов;

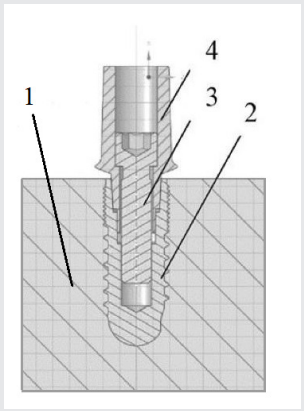


Рис. 1. Конструкция дентального имплантата марки ЛИКО-М 4x10: *1* — блок костной ткани; *2* — тело имплантата; *3* — винт; *4* — абатмент

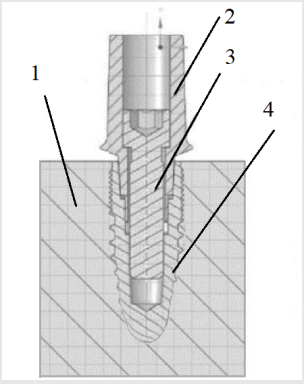


Рис. 2. Конструкция дентального имплантата марки ЛИКО-М ДГ 4x10: *1* — блок костной ткани; *2* — абатмент; *3* — винт; *4* — тело имплантата

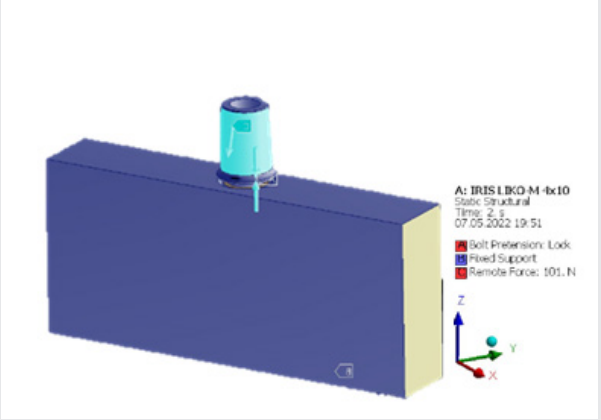


Рис. 3. Граничные условия

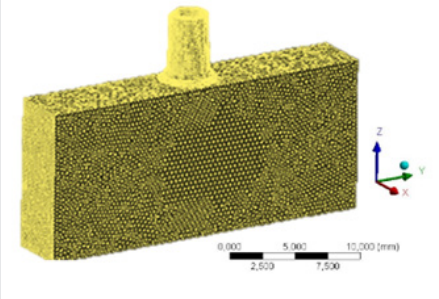


Рис. 4. Конечно-элементная сетка имплантата марки ЛИКО-М 4х10

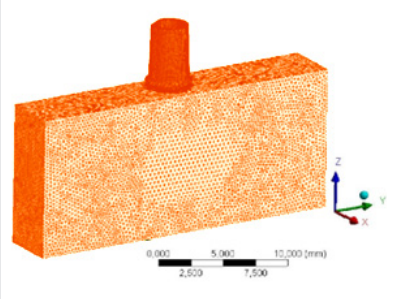


Рис. 5. Конечно-элементная сетка имплантата марки ЛИКО-М ДГ 4х10

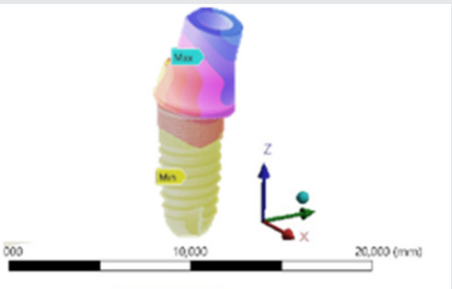


Рис. 6. Распределение модуля вектора перемещений в дентальном имплантате марки ЛИКО-М 4х10 (*time* = 2 с)

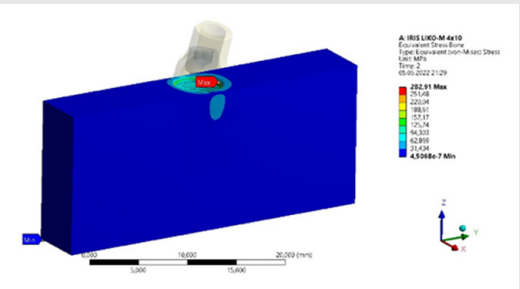


Рис. 7. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в блоке костной ткани с дентальным имплантатом марки ЛИКО-М 4х10 (*time* = 2 с)

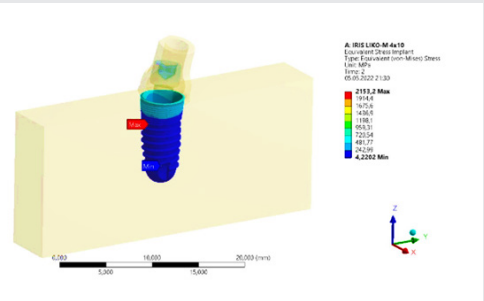


Рис. 8. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в теле имплантата марки ЛИКО-М 4х10 (*time* = 2 с)

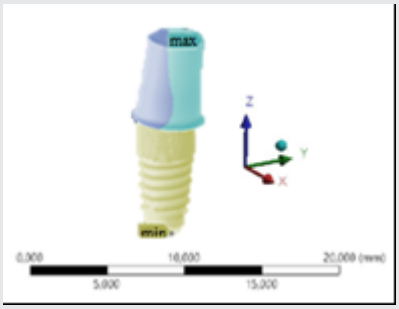


Рис. 9. Распределение модуля вектора перемещений в дентальном имплантате марки ЛИКО-М ДГ 4х10 (*time* = 2 с)

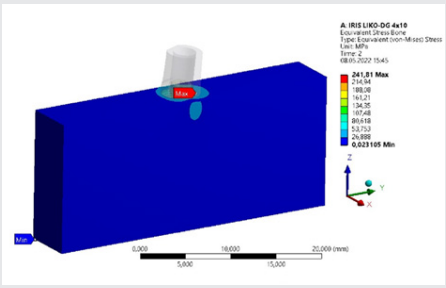


Рис. 10. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в блоке костной ткани с дентальным имплантатом марки ЛИКО-М ДГ 4х10 (*time* = 2 с)

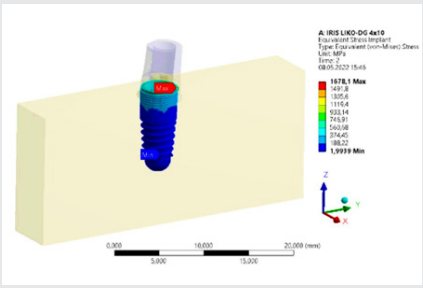


Рис. 11. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в теле имплантата марки ЛИКО-М ДГ 4х10 (*time* = 2 с)

Таблица 1

Результаты упругопластического расчета (*time* = 2 с)

Характеристика	ЛИКО-М 4х10	ЛИКО-М ДГ 4х10
Максимальное значение модуля перемещений, мм	0,028	0,084
Максимальное значение приведенных по Мизесу напряжений в блоке костной ткани, МПа	281,6	241,8
Максимальное значение приведенных по Мизесу напряжений в теле имплантата, МПа	1529,9	1678,1

Таблица 2

Относительное приведенное напряжение тел имплантатов

Приложение нагрузки	Марка имплантата	
	ЛИКО-М 4х10	ЛИКО-М ДГ 4х10
Упругий расчет	4,9	1,33
Упругопластический расчет	3,48	1,27

Таблица 3

Коэффициенты запаса прочности тел имплантатов

Приложение нагрузки	Марка имплантата	
	ЛИКО-М 4х10	ЛИКО-М ДГ 4х10
Упругий расчет	0,204	0,751
Упругопластический расчет	0,287	0,782

— фрикционный контакт отмечался на границе «абатмент — тело имплантата».

Для осуществления упругого и упругопластического расчетов были сгенерированы модели, основу составляли тело имплантата, блок костной ткани, а также абатмент, характеристики которых соответствовали материалам:

— блок костной ткани соответствовал кортикальной кости;

— тело имплантата ЛИКО-М ДГ 4х10 — титановый сплав ВТ6;

— тело имплантата ЛИКО-М 4х10 — титановый сплав Grade 4;

— абатмент — титановый сплав Grade 5.

Для описания поведения титана и титановых сплавов была использована изотропная модель упругопластичности с кусочно-линейной диаграммой упрочнения.

Существующий граничный контакт между блоком костной ткани и телом имплантата предполагает полное кинематическое связывание точек, лежащих на сопрягаемых поверхностях.

Для реализации расчета напряженно-деформированного состояния нагрузка осуществлялась по направлению к образующей цилиндрической поверхности абатмента на процент его высоты. При этом нагрузка была устремлена вниз под углом 30° к вертикали в плоскости, перпендикулярной продольной вертикальной плоскости блока костной ткани.

Вектор силы, приложенной к цилиндрической поверхности абатмента, в системе координат, обозначенной на рисунке 3, имеет компоненты силы 10, 10, −100 Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование процесса статического нагружения осуществлялось с использованием компьютерных моделей (конечно-элементные сетки) для последующей реализации расчета напряженно-деформированного состояния имплантатов марок ЛИКО-М 4х10 и ЛИКО-М ДГ 4х10 (рис. 4, 5).

Были осуществлены упругий и упругопластический расчеты напряженно-деформированного состояния имплантатов ЛИКО-М 4х10; ЛИКО-М ДГ 4х10.

Результаты расчета представлены для момента времени, при котором завершается процесс нагружения *(time* = 2 с).

На рисунках 6–8 показаны распределения приведенных по Мизесу напряжений в деталях дентального имплантата марки ЛИКО-М 4х10 в момент времени, который соответствует завершению процесса нагружения *(time* = 2 с).

На рисунках 9–11 показаны распределения приведенных по Мизесу напряжений в деталях дентального имплантата марки ЛИКО-М ДГ 4х10 в момент времени, который соответствует завершению процесса нагружения *(time* = 2 с).

Увеличение приведенных по Мизесу напряжений в блоке костной ткани на данном этапе нагружения составляет 9,86%.

В процессе нагружения имплантата его нагруженность меняется нелинейно и происходит с перераспределением напряжений.

Распределение напряжений по объему деталей неоднородно, т.е. имеются зоны концентрации напряжений. Максимальные значения приведенных по Мизесу напряжений возникают в теле имплантата в месте контакта тела имплантата с абатментом (табл. 1).

Сравнительный анализ имплантатов цилиндрической (ЛИКО-М 4х10) и конусной (ЛИКО-М ДГ 4х10) форм позволил сделать следующие выводы:

— в процессе нагружения имплантатов их нагруженность меняется нелинейно и сопровождается перераспределением напряжений;

— основным отличием напряженно-деформированного состояния блока костной ткани и деталей имплантата, которое было определено в результате упругопластического расчета, является меньший уровень максимальных напряжений, возникающих на этапе приложения нагрузки в имплантате конусной формы, что во многом может быть объяснено меньшим сопротивлением материала деформированию за счет оптимальной формы (табл. 2);

— распределение напряжений по объему деталей имплантата неоднородно, максимальные значения приведенных по Мизесу напряжений возникают в теле имплантата в месте контакта тела имплантата с абатментом (см. табл. 1);

— полученное в результате расчета напряженно-деформированного состояния значение коэффициента запаса прочности тела имплантата марки ЛИКО-М ДГ 4х10 (табл. 3) превышает значение коэффициента запаса прочности тела имплантата марки ЛИКО-М 4х10, следовательно, имплантат марки ЛИКО-М ДГ 4х10 в силу конструкционных особенностей и формы обладает большей статической прочностью, чем имплантат марки ЛИКО-М 4х10, что во многом обусловлено перераспределением напряженно-деформированного состояния, что предполагает эффективное соотношение (1:4) зависимости показателей прочностных характеристик от формы дентальных имплантатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ напряженно-деформированного состояния имплантатов различных форм с использованием компьютерного моделирования позволяет заранее определить особенности их биомеханического поведения. Дентальный имплантат конусной формы обладает меньшим сопротивлением к деформации, что обусловлено перераспределением нагрузки, в том числе и на границе «кость — тело имплантата». Изменение конструкционных особенностей и формы дентальных имплантатов также обуславливает их значительный запас прочности, что подтверждается соотношением 1:4, где статическая прочность конусного имплантата превалирует над цилиндрическим по результатам упругого и упругопластического расчетов.

Сравнительный анализ позволяет расширить представления о клинической значимости выбора оптимальной формы дентального имплантата при планировании оперативного вмешательства, а также отдаленных результатах лечения пациентов.

Финансирование исследования. Данное исследование проведено в рамках выполнения гранта по программе Старт-1, договор № 4374ГС1/70566 с ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» о предоставлении гранта на проведение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по теме: «Разработка, изготовление и исследования прототипа внутрикостных имплантатов из сплавов высокой прочности с биосовместимыми покрытиями для челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Дурново Е.А., Корсакова А.И., Беспалова Н.А., Фурман И.В., Романов А.С. Ортопедически ориентированное планирование костной пластики атрофированного беззубого альвеолярного гребня челюстей. *Российский вестник дентальной имплантологии* 2020; 1/2: 36–43. Durnovo E.A., Korsakova A.I., Bespalova N.A., Furman I.V., Romanov A.S. Prosthetically driven bone augmentation of the atrophic alveolar crest of jaws planning. *Rossiyskiy vestnik dental'noy implantologii* 2020; 1/2: 36–43.

2. Дурново Е.А., Клочков А.С., Казаков А.В. Особенности проведения непосредственной имплантации после удаления зубов с очагами хронической одонтогенной инфекции. *Стоматология* 2013; 92(3): 88–92. Durnovo E.A., Klochkov A.S., Kazakov A.V. Immediate implantation after extraction of teeth with chronic apical periodontitis. *Stomatologiya* 2013; 92(3): 88–92.

3. Мураев А.А. *Инновационная Российская система дентальных имплантатов: разработка, лабораторные исследования и клиническое внедрение*. Дис. … докт. мед. наук. М; 2018; 313 с. Muraev A.A. *Innovatsionnaya Rossiyskaya sistema dental'nykh implantatov: razrabotka, laboratornye issledovaniya i klinicheskoe vnedrenie*. Dis. … dokt. med. nauk [Innovative Russian dental implant system: development, laboratory research and clinical implementation. DSc Thesis]. Moscow; 2018; 313 p.

4. Bachiri A., Djebbar N., Boutabout B., Serier B. Effect of different impactor designs on biomechanical behavior in the interface bone-implant: a comparative biomechanics study. *Comput methods Programs Biomed* 2020; 197: 105723, https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105723.

5. Негматова Д.У., Камариддинзода М.К. Современные подходы к решению биомеханических проблем дентальной имплантологии. *Вопросы науки и образования* 2019; 7: 227–234. Negmatova D.U., Kamariddinzoda M.K. Modern approaches to solving biomechanical problems of dental implantology. *Voprosy nauki i obrazovaniya* 2019; 7: 227–234.

6. Marcian P., Wolff J., Horackova L., Kaiser J., Zikmund T., Borak L. Micro finite element analysis of dental implants under different loading conditions. *Comput Biol Med* 2018; 96: 157–165, https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2018.03.012.

7. Ahn S., Kim J., Jeong S.C., Kim M., Kim C., Park D. Stress distribution analysis of threaded implants for digital dentistry. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(19): 12674, https://doi.org/10.3390/ijerph191912674.

8. *Structural Analysis Guide*. Canonsburg: ANSYS; 2019.

9. Demirbas A.E., Ekici R., Karakaya M., Alkan A. Bone stress and damage distributions during dental implant insertion: a novel dynamic FEM analysis. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2022; 25(12): 1381–1392, https://doi.org/10.1080/10255842.2021.2012765.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ю.А. Сергеев, заочный аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь;

А.А. Долгалев, д.м.н., профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, начальник центра инноваций и трансфера технологий научно-инновационного объединения ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры клинической стоматологии с курсом ХС и ЧЛХ Пятигорского медико-фармацевтического института — филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Ставрополь;

В.М. Аванисян, клинический ординатор кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь;

Д.Ю. Семериков, врач стоматолог-ортопед, стоматолог-хирург, ООО «Стоматологическая клиника Валентина», Нягань;

П.М. Атапин, разработчик программного обеспечения ООО «МИП Имплант Аддитивные технологии», Ставрополь;

С.А. Гуренко, инженер-аналитик ООО «МИП Имплант Аддитивные Технологии», Ставрополь.

Для контактов: Сергеев Юрий Андреевич,
e-mail: serg_yuriy@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО РЕГУЛЯРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ИСХОДЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

УДК 616–037
3.1.20 — кардиология
Поступила 13.02.2023

С. Н. Ботова[1], И. Г. Починка[2], Е. А. Дроздова[1], П. А. Ботов[2], Е. В. Шурганова[2]

[1]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13», Нижний Новгород;

[2]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Цель — оценить влияние регулярного применения оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий на исходы ишемического инсульта.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование. Анализировались данные госпитального регистра острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) Городской клинической больницы № 13 за 2021 г., включающего информацию о 1941 пациенте с ОНМК, из них 987 женщин, 954 мужчины, медиана возраста 69 [60; 79] лет. Всего за 2021 г. были госпитализированы 1628 пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), остальные 313 пациентов имели другие варианты ОНМК.

Результаты. Фибрилляция предсердий (ФП) имелась у 516 пациентов с ИИ (32%). Из них у 391 пациента ФП была до ИИ, у 125 пациентов ФП диагностирована при госпитализации. Оральные антикоагулянты (ОАК) на амбулаторном этапе должны были принимать 377 пациентов с ФП (критерий назначения CHA2DS2VASc ⩾2) — из них предшествующее лечение ОАК проводилось 101 больному (группа 1), не проводилось — 276 (группа 2). Группы не имели статистически значимых отличий по полу и возрасту, хотя отмечена тенденция к более старшему возрасту в группе не принимавших ОАК. Инсульт характеризовался статистически значимой большей тяжестью у пациентов группы 2. Летальность в группе больных с ФП, не принимавших ранее ОАК, также оказалась выше.

Заключение. Предшествующий прием оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий ассоциируется с меньшей тяжестью ишемического инсульта и со значительно меньшей летальностью при ишемическом инсульте.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; ишемический инсульт; оральные антикоагулянты; регистр; летальность.

EFFECT OF PREVIOUS REGULAR USE OF ORAL ANTICOAGULANTS IN ATRIAL FIBRILLATION ON ISCHEMIC STROKE OUTCOMES

S. N. Botova[1], I. G. Pochinka[2], E. A. Drosdova[1], P. A. Botov[2], E. V. Shurganova[2]

[1]City Clinical Hospital № 13, Nizhny Novgorod;

[2]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim is to evaluate the effect of regular use of oral anticoagulants in atrial fibrillation on ischemic stroke outcomes.

Materials and methods. A retrospective study was carried out. We analyzed the data of the hospital registry of acute cerebrovascular accident (ACV) of the City Clinical Hospital No. 13 for the period of 2021, including information on 1941 patients with stroke, including 987 women, 954 men, median age 69 [60; 79] y. o. Totally, 1628 patients with ischemic stroke (IS) were hospitalized in 2021, the remaining 313 patients had other types of stroke.

Results. 516 patients with IS (32%) presented atrial fibrillation (AF). Among them 391 patients had AF before IS, AF was diagnosed in 125 patients during hospitalization. Oral anticoagulants (OAC) at the outpatient stage were administered for 377 patients with AF (appointment criterion CHA2DS2VASc ⩾2) — among them 101 patients had previous OAC treatment (Group 1), 276 patients were not treated (Group 2). The groups did not have statistically significant differences in gender and age, although there was a trend towards older age in the group not taking OAC. Stroke was characterized by a statistically significant greater severity in patients of group 2. Mortality in the group of patients with AF who had not previously taken OAC was also higher.

Conclusion. Prior use of oral anticoagulants in atrial fibrillation is associated with less severe ischemic stroke and with significantly lower ischemic stroke mortality.

Key words: atrial fibrillation; ischemic stroke; oral anticoagulants; to register; mortality.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца и диагностируется более чем у 3% населения старше 20 лет [1]. Распространенность ФП в европейской части Российской Федерации составляет 2,04%, в некоторых популяционных выборках — 8,3% [2, 3]. После 50 лет с каждым последующим десятилетием жизни вероятность ФП удваивается, достигая 10% в популяции лиц старше 80 лет [4, 5].

Фибрилляция предсердий повышает риск развития ишемического инсульта (ИИ) в 3–4 раза [6]. В структуре всех тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП более 90% приходится на ИИ [7]. Среди ИИ кардиоэмболический имеет наихудший прогноз, что обусловлено высокой смертностью и развитием стойкой инвалидизации [8, 9].

Для профилактики ИИ при ФП используются оральные антикоагулянты (ОАК). Постоянный прием ОАК с целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован пациентам с суммой баллов по шкале CHA2DS2VASc ≥2 [7]. Во всех рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) показана эффективность ОАК для предотвращения ишемического кардиоэмболического инсульта. Частота развития ИИ или других эмболических осложнений в группе варфарина составляла 1,6–2,2% в год и 1,1–1,7% в группе новых ОАК. В наблюдательном исследовании с участием 6784 пациентов частота развития ИИ на фоне приема ОАК составила 0,7% в год [10]. В недавнем мета-анализе исследований реальной клинической практики (88 исследований с участием 3 351 628 пациентов) подтверждена эффективность ОАК, сопоставимая с таковой в РКИ [11]. Таким образом, ОАК снижают риск развития ИИ, но не предотвращают полностью. Влияние предшествующей регулярной терапии ОАК на течение непредотвращенного ИИ обычно остается за пределами внимания исследователей.

Цель исследования — оценить влияние предшествующего регулярного применения оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий на исходы ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование данных госпитального регистра острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ГБУЗ НО «Городской клинической больницы № 13 Автозаводского района» г. Нижнего Новгорода (ГКБ № 13).

Для статистической обработки данных использована программа STATISTICA 10. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±σ), медианы и интерквартильных интервалов Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75 — первый (25%) и третий (75%) квартили соответственно. При оценке

характера распределения количественных данных использовали критерий Колмогорова–Смирнова. При сравнении количественных данных с нормальным распределением задействовали параметрические методы — t-критерий Стьюдента. При распределении данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы — критерий Манна–Уитни для двух независимых групп. При сравнении долей использовали χ^2 Пирсона. Различия между изучаемыми параметрами признавались статистически значимыми при достигнутом уровне $p<0,05$.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и приказом Минздрава РФ № 266 (от 19.06.2003).

Регистр за 2021 г. содержит информацию о 1941 пациенте с ОНМК, поступившем в Региональный сосудистый центр ГКБ № 13, из них 987 женщин, 954 мужчины, медиана возраста — 69 [60; 79] лет. У 1628 пациентов с ОНМК диагностирован ИИ, у остальных 313 — другие варианты ОНМК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 1628 пациентов с ИИ 516 (32%) страдали ФП — из них у 391 пациента ФП была до ИИ, у 125 пациентов ФП диагностирована при госпитализации (рис. 1).

По данным регистра, имелась группа пациентов с ФП, у которых ИИ развился на фоне низкого риска тромбоэмболических осложнений (CHA2DS2VASc = 1). Насчитывалось 14 таких пациентов. Летальных исходов не было. Лишь у 1 пациента выявлен стеноз брахицефальных артерий более 50%. У остальных 13 пациентов ишемический инсульт был кардиоэмболическим. 6 пациентов принимали ОАК до ИИ.

ОАК должны были быть назначены на амбулаторном этапе 377 пациентам с ФП (критерий назначения CHA2DS2VASc ⩾2). Из них предшествующее лечение ОАК проводилось 101 больному (27%) (группа 1), не проводилось — 276 (группа 2). Подробная характеристика представлена в таблице 1.

Группы достоверно не отличались по полу и возрасту, хотя отмечена тенденция к более старшему возрасту в группе не принимавших ОАК.

У 75 пациентов в регистре имелась информация о наименовании ОАК, использованном на догоспитальном этапе (рис. 2). Надо отметить, что на долю «новых» ОАК приходится 72%.

У пациентов с ИИ и ФП, не принимавших ОАК до поступления, инсульт характеризовался статистически значимой большей тяжестью. Это подтверждается более высокими баллами по шкалам NIHSS, Рэнкина, Ревермид, большим поражением головного мозга по КТ, более частой необходимостью постановки назогастрального зонда (табл. 2).

При выписке тяжесть ИИ у пациентов с ФП, не принимавших ранее ОАК, также была статистически значимо выше, чем у пациентов с ИИ и ФП, регулярно принимавших ОАК до госпитализации (табл. 3).

Имелась тенденция к более высокой частоте осложнений у пациентов без предшествующего приема ОАК, в том числе тромбоэмболических осложнений (тромбоэмболия легочной артерии и/или тромбоз глубоких вен) (табл. 4).

Геморрагическая трансформация при ИИ развивается статистически значимо чаще при наличии ФП.

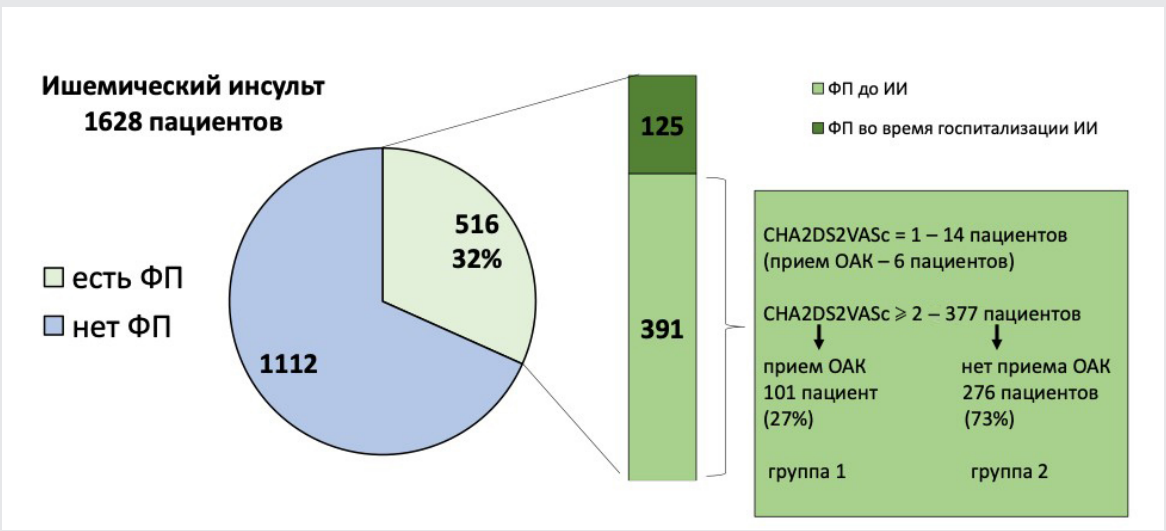


Рис. 1. Распространенность фибрилляции предсердий при ишемическом инсульте по данным регистра

Таблица 1

Характеристика пациентов с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий в зависимости от предшествующего приема оральных антикоагулянтов

Параметр	Группа 1 (принимали ОАК до ИИ), n=101	Группа 2 (не принимали ОАК до ИИ), n=276	p
Медиана [интерквартильный интервал] возраста, лет	75 [68; 84]	78 [70; 84]	0,056
Доля женщин, %	64	68	0,57
Сахарный диабет 2-го типа, %	32	31	0,8
Артериальная гипертензия, %	97	98	0,9
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	15	14	0,12
Поступление позже 24 ч, %	21	17	0,74
Поступление до 4,5 ч, %	16	22	0,74
Проведение ТЛТ, %	0	4,7	0,08

Примечание: ТЛТ — тромболитическая терапия.

Таблица 2

Тяжесть ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий при госпитализации

Параметр	Группа 1 (принимали ОАК до ИИ), n=101	Группа 2 (не принимали ОАК до ИИ), n=276	p
Медиана баллов шкалы NIHSS при поступлении	7 [3; 11]	13 [5; 22]	<0,001
Средние значения шкалы Рэнкина при поступлении	3,8±1,4	4,3±1,9	0,02
Медиана баллов индекса мобильности Ревермид при поступлении	3 [1; 7]	1 [0; 6]	<0,001
Поражение 1/3 бассейна по КТ, %	10	28	<0,001
Необходимость постановки назогастрального зонда, %	11	24	<0,001

Примечания: КТ — компьютерная томография; NIHSS — шкала инсульта Национального института здравоохранения.

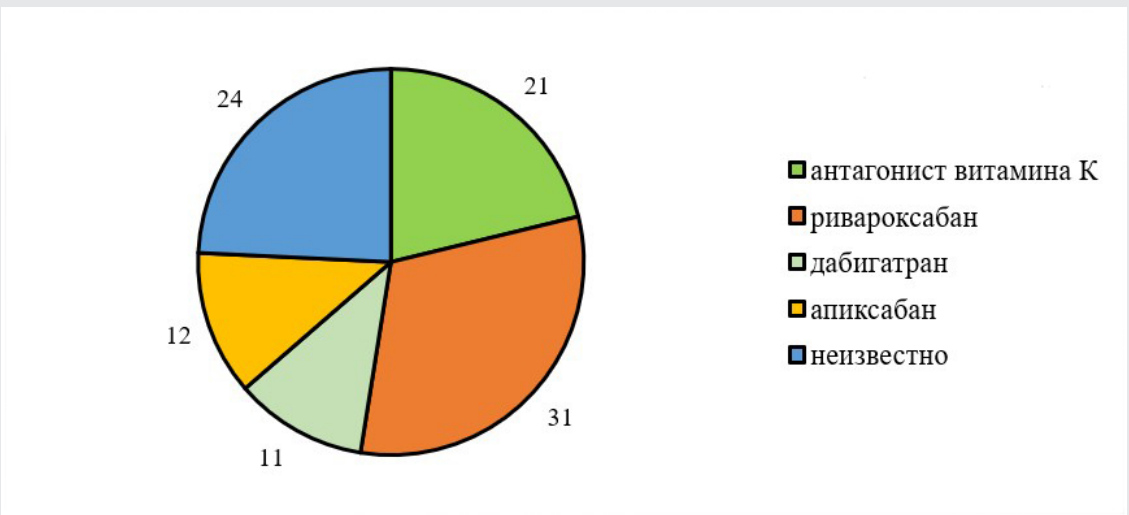


Рис. 2. Оральные антикоагулянты, которые принимали пациенты с фибрилляцией предсердий до поступления

Таблица 3

Тяжесть ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий при выписке

Параметр	Группа 1 (принимали ОАК до ИИ), n=101	Группа 2 (не принимали ОАК до ИИ), n=276	p
Медиана баллов шкалы NIHSS при выписке	2 [1; 6]	4 [1; 10,5]	0,028
Средние значения шкалы Рэнкина при выписке	3,3±1,8	3,8±1,6	0,012
Медиана баллов индекса мобильности Ревермид при выписке	11 [5; 13]	7 [2; 13]	0,01

Примечания: КТ — компьютерная томография; NIHSS — шкала инсульта Национального института здравоохранения.

Таблица 4

Частота развития осложнений при ишемическом инсульте у пациентов с фибрилляцией предсердий

Параметр	Группа 1 (ИИ+ФП+ОАК), n=101	Группа 2 (ИИ+ФП-ОАК), n=276	p
Пневмония	5 (5%)	17 (6,2%)	0,6
ТГВ и/или ТЭЛА	1 (1%)	7 (2,5%)	0,3
Пролежни	4 (4%)	23 (8,3%)	0,18

Примечания: ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

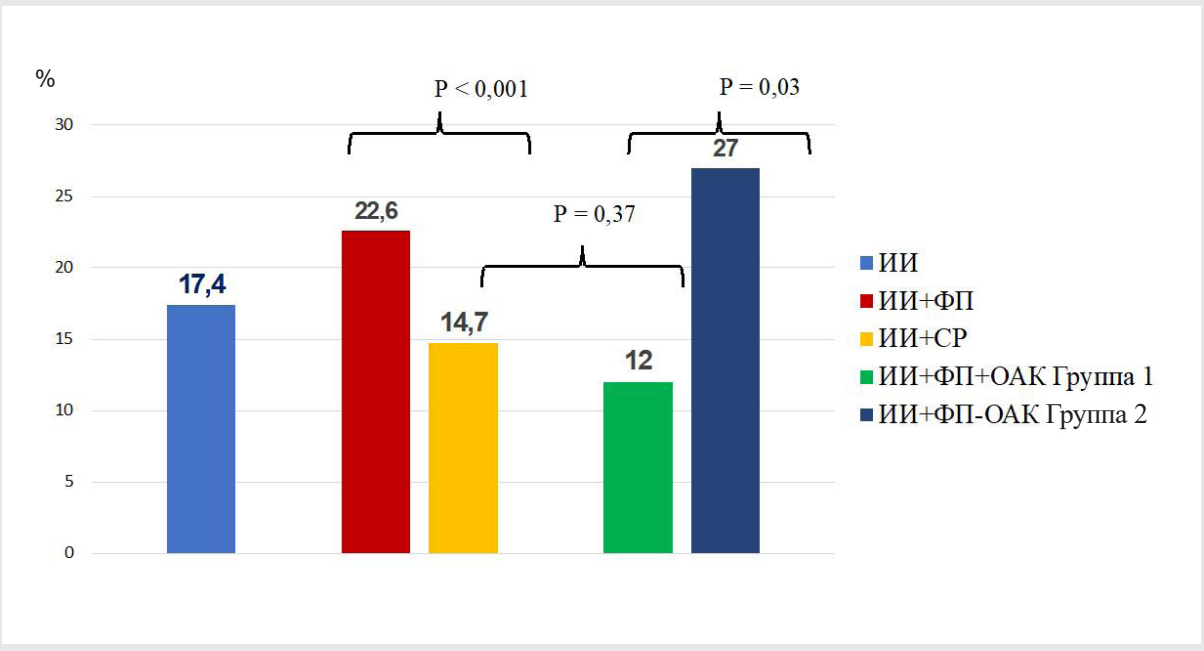


Рис. 3. Показатели летальности пациентов с ишемическим инсультом (СР — синусовый ритм)

Так, геморрагическая трансформация произошла у 24 пациентов с ишемическим инсультом, имеющих синусовый ритм (2,2%), и у 36 пациентов с ИИ и ФП (7%, p<0,001).

Предшествующий прием ОАК не привел к увеличению частоты развития геморрагической трансформации (развилась у 6 пациентов (6%) с предшествующим приемом ОАК и у 24 больных (8,7%) без предшествующего приема ОАК, p=0,3).

Летальный исход наступил у 283 пациентов с ИИ (летальность 17,4%). Летальность пациентов с ФП была статистически значимо выше (рис. 3), чем у па-

циентов с синусовым ритмом (22,6% против 14,7%, p<0,001). Летальность при ИИ в группе больных с ФП и предшествующей терапией ОАК оказалась значительно и статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с ФП, не принимавшими ОАК: 12% (12 случаев смерти) против 27% (74 случая смерти, p=0,03). Летальность пациентов с ФП и предшествующей терапией ОАК статистически значимо не отличалась от больных с ИИ, не имеющих ФП: 12% против 14,7% (p=0,37).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании подтверждено недостаточное применение ОАК у пациентов с риском ИИ на догоспитальном этапе (26%). В настоящее время в европейских регистрах фиксируется высокий уровень назначения ОАК пациентам с ФП. Так, частота назначения ОАК пациентам с высоким риском (CHA2DS2VASc ≥2) составила в регистре EORP-AF около 80% и была даже выше в регистре PREFER in AF — 85,6% [12, 13].

В отечественных регистрах обращается внимание на крайне низкий процент приема ОАК для профилактики ИИ. Так, в регистре пациентов с ФП «РЕКВАЗА» 2014 г. ОАК в условиях амбулатории получали 4,2% нуждающихся в них больных [14]. По данным Тюменского кардиологического центра (1264 пациента), лишь у 19,8% пациентов антикоагулянтная терапия была признана адекватной современным рекомендациям [15]. В исследовании коллег из Санкт-Петербурга антикоагулянтная терапия (при наличии показаний) не была назначена 25,7% амбулаторным больным, а в подгруппе пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку,— 13,4% [16].

В настоящей работе выявлена группа больных (14 человек), у которых, несмотря на низкий риск по CHA2DS2VASc (1 балл), ИИ все-таки произошел. По всей видимости, ИИ был кардиоэмболического типа, 6 пациентов до ИИ принимали ОАК. Пациенты с ФП и низким риском ИИ представляют собой группу больных, для которых до сих пор однозначно не решен вопрос о целесообразности длительной терапии ОАК. Риск ИИ у этих пациентов относительно низкий, доказательная база скорее противоречивая: специальных рандомизированных исследований для этой группы не проводилось, анализ в подгруппах рандомизированных исследований показал, что антикоагулянтная терапия у таких пациентов все же имеет преимущества [17, 18], а вот обсервационные исследования демонстрируют противоположные результаты [19]. Как следствие, действующие клинические рекомендации говорят о том, что в таких случаях следует назначать антикоагулянтную терапию с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациента (класс рекомендаций IIa) [7].

В недавнем наблюдательном исследовании, включавшем 59 076 пациентов с ФП, показано, что ОАК могут иметь суммарные клинические преимущества как перед отсутствием терапии, так и в сравнении с варфарином у пациентов с CHA2DS2VASc = 1. Полученные результаты могут стать основой гипотезы для соответствующего рандомизированного исследования [20].

Одна из гипотез, которая могла бы объяснить развитие ИИ, несмотря на лечение ОАК,— сохранение тромбоза ушка левого предсердия. Известно, что основным источником тромбоэмболических осложнений при ФП является ушко левого предсердия. При этом важно заметить, что при обследовании пациентов с ФП частота обнаружения тромба в полости ушка левого предсердия составляет 15–27% при отсутствии терапии ОАК и 1–8% на фоне приема ОАК [21].

Прием ОАК не дает полной защиты от тромбообразования в ушке левого предсердия. Имеются доказательства, что правильный подбор дозы антагонистов витамина К с тщательным контролем МНО, а также назначение новых пероральных антикоагулянтов в рекомендованной дозировке и обеспечение регламентированного режима приема препаратов сопровождаются меньшей частотой выявления тромбоза ушка левого предсердия. Тем не менее и в данной ситуации не наблюдается полного устранения риска формирования тромба в ушке левого предсердия [22].

Упомянутые выше исследования могут объяснить причину развития ИИ на фоне приема ОАК, но не объясняют более благоприятное течение ИИ, которое было доказано в нашей работе. Одной из гипотез может быть формирование в ушке левого предсердия тромбов меньшего размера на фоне длительной предшествующей терапии ОАК и, как следствие, развитие ишемических очагов меньшего объема. Кроме того, при эмболизации церебральных артерий тромбом в отсутствие гипокоагуляции (на фоне терапии ОАК) вполне резонно ожидать увеличения тромба за счет его собственных тромботических свойств. Разумеется, данные нашего регистра не дают возможности ответить на этот вопрос и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Тем не менее для практического врача важно понимать, что, хотя предшествующее лечение ОАК не полностью защищает от ИИ, при его развитии пациент будет иметь лучший прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предшествующий прием оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий ассоциируется с меньшей тяжестью ишемического инсульта и со значительно меньшей летальностью при ишемическом инсульте.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(1): e001486, https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001486.

2. Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Галявич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. *Кардиология* 2022; 62(4): 12–19. Mareev Yu.V., Polyakov D.S., Vinogradova N.G., Fomin I.V., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N., Ageev F.T., Artemjeva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziolova N.A., Malenkova V.Yu., Malchikova S.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiia* 2022; 62(4): 12–19.

3. Шапкина М.Ю., Маздорова Е.В., Авдеева Е.М., Щербакова Л.В., Рябиков А.Н., Hubacek J.A., Bobak M., Малютина С.К. Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2022; 21(8): 23–33, https://doi.org/10.15829/1728–8800–2022–3108. Shapkina M.Yu., Mazdorova E.V., Avdeeva E.M., Shcherbakova L.V., Ryabikov A.N., Hubachek J.A., Bobak M., Malyutina S.K. Changes in the prevalence of atrial fibrillation in the Russian population over a 13-year follow-up. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2022; 21(8): 23–33, https://doi.org/10.15829/1728–8800–2022–3108.

4. Shkolnikova M.A., Jdanov D.A., Ildarova R.A., Shcherbakova N.V., Polyakova E.B., Mikhaylov E.N., Shalnova S.A., Shkolnikov V.M. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol* 2020; 17(2): 74–84, https://doi.org/10.11909/j.issn.1671–5411.2020.02.002.

5. Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы). *Вестник аритмологии* 2018; 92: 42–48. Kolbin A.S., Mosikyan A.A., Tatarsky B.A. Socioeconomic burden of atrial fibrillation in Russia: seven-year trends (2010–2017). *Vestnik aritmologii* 2018; 92: 42–48.

6. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M., Carnethon M., Dai S., De Simone G., Ferguson T.B., Ford E., Furie K., Gillespie C., Go A., Greenlund K., Haase N., Hailpern S., Ho P.M., Howard V., Kissela B., Kittner S., Lackland D., Lisabeth L., Marelli A., McDermott M.M., Meigs J., Mozaffarian D., Mussolino M., Nichol G., Roger V.L., Rosamond W., Sacco R., Sorlie P., Roger V.L., Thom T., Wasserthiel-Smoller S., Wong N.D., Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2010; 121(7): e46-e215, https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667.

7. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумуева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(7): 190–260, https://doi.org/10.15829/1560–4071–2021–4594. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V., Davtyan K.V., Drapkina O.M., Kropacheva E.S., Kuchinskaya E.A., Lajovich L.Yu., Mironov N.Yu., Mishina I.E., Panchenko E.P., Revishvili A.Sh., Rzayev F.G., Tatarsky B.A., Utsumueva M.D., Shakhmatova O.O., Shlevkov N.B., Shpektor A.V., Andreev D.A., Artyukhina E.A., Barbarash O.L., Galyavich A.S., Duplyakov D.V., Zenin S.A., Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Novikova N.A., Popov S.V., Filatov A.G., Shlyakhto E.V., Shubik Yu.V. 2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossijskij kardiologiceskij zurnal* 2021; 26(7): 190–260, https://doi.org/10.15829/1560–4071–2021–4594.

8. Дамулин И.В., Андреев Д.А., Салпагарова З.К. Кардиоэмболический инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2015; 7(1): 80–86, https://doi.org/10.14412/2074–2711–2015–1–80–86. Damulin I.V., Andreev D.A., Salpagarova Z.K. Cardioembolic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* 2015; 7(1): 80–86, https://doi.org/10.14412/2074–2711–2015–1–80–86.

9. Хаханова О.Н., Скороходов А.П., Куташов В.А., Ульянова О.В. Кардиоэмболический инсульт: факторы риска, прогноз, вторичная профилактика. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13(1): 187–192. Khakhanova O.N., Skorokhodov A.P., Kutashov V.A., Ulyanova O.V. Cardioembolic stroke: risk factors, forecast, secondary prevention. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2017; 13(1): 187–192.

10. Camm A.J., Amarenco P., Haas S., Hess S., Kirchhof P., Kuhls S., van Eickels M., Turpie A.G.; XANTUS Investigators. XANTUS: a real — world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37(14): 1145–1153.

11. Hirschl M., Kundi M. Safety and efficacy of direct acting oral anticoagulants and vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation — a network meta-analysis of real-world data. *Vasa* 2019; 48(2): 134–147.

12. Boriani G., Proietti M., Laroche C., Fauchier L., Marin F., Nabauer M., Potpara T., Dan G.A., Kalarus Z., Diemberger I., Tavazzi L., Maggioni A.P., Lip G.Y.H.; EORP-AF Long-Term General Registry Investigators; Steering Committee (National Coordinators). Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) long-term general registry. *Europace* 2018; 20(5): 747–757, https://doi.org/10.1093/euro-

pace/eux301.

13. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H., De Caterina R., Le Heuzey J.Y., Schilling R.J., Schmitt J., Zamorano J.L. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREventionoF thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; 16(1): 6–14, https://doi.org/10.1093/europace/eut263.

14. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Деев А.Д., Андреенко Е.Ю., Ершова А.И., Мешков А.Н., Мясников Р.П., Сердюк С.С., Харлап М.С., Базаева Е.В., Козьминский А.Н., Мосейчук К.А., Кудряшов Е.Н. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(6): 44–50. Boytsov S.A., Luk'yanov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyov A.N., Zagrebelny A.V., Pereverzeva K.G., Pravkina E.A., Deev A.D., Andreenko E.Yu., Ershova A.I., Meshkov A.N., Myasnikov R.P., Serdyuk S.S., Kharlap M.S., Bazaeva E.V., Kozminsky A.N., Moseychuk K.A., Kudryashov E.N. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2014; 13(6): 44–50, https://doi.org/10.15829/1728–8800–2014–6–44–50.

15. Рычков А.Ю., Хорькова Н.Ю., Минулина А.В. Адекватность антитромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Медицинский совет* 2016; 13: 85–88, https://doi.org/10.21518/2079–701X-2016–13–85–88. Rychkov A.Y., Khorkova N.Y., Minulina A.V. The appropriateness of antitrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice. *Meditsinskiy sovet* 2016; 13: 85–88, https://doi.org/10.21518/2079–701X-2016–13–85–88.

16. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Филатова А.Г., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений. *Артериальная гипертензия* 2020; 26(2): 192–201, https://doi.org/10.18705/1607–419X-2020–26–2–192–201. Ionin V.A., Barashkova E.I., Filatova A.G., Baranova E.I., Shlyakhto E.V. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterial'naya gipertenziya* 2020; 26(2): 192–201, https://doi.org/10.18705/1607–419X-2020–26–2–192–201.

17. Andrade A.A., Li J., Radford M.J., Nilasena D.S., Gage B.F. Clinical benefit of American college of chest physicians versus European society of cardiology guidelines for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2015; 30(6): 777–782.

18. Nielsen P.B., Skjoth F., Sogaard M., Kjældgaard J.N., Lip G.Y., Larsen T.B. Effectiveness and safety of reduced-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: j510.

19. Chao T.-F., Liu C.-J., Wang K.-L., Lin Y.-J., Chang S.-L., Lo L.-W., Hu Y.-F., Tuan T.-C., Chen T.-J., Lip G.Y., Chen S.-A. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(7): 635–642.

20. Komen J.J., Pottegard A., Mantel-Teeuwisse A.K., Forslund T., Hjemdahl P., Wettermark B., Hallas J., Olesen M., Bennie M., Mueller T., Carragher R., Karlstad O., Kjerpeseth L.J., Klungel O.H. Oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation at low stroke risk: a multicentre observational study. *Eur Heart J* 2022; 43(37): 3528–3538, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac111.

21. Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Красильникова С.Ю., Виленский Л.И., Колесников В.Н., Чуков С.З., Романов А.Б. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий — современное состояние проблемы. *Вестник аритмологии* 2019; 26(4): 13–20, https://doi.org/10.35336/VA-2019–4–13–20. Krivosheev Yu.S., Bashta D.I., Krasilnikova S.Yu., Vilenskiy L.I., Kolesnikov V.N., Chukov S.Z., Romanov A.B. Left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation — current status of the problem. *Vestnik aritmologii* 2019; 26(4): 13–20, https://doi.org/10.35336/VA-2019–4–13–20.

22. Zhan Y., Joza J., Al Rawahi M., Barbosa R.S., Samuel M., Bernier M., Huynh T., Thanassoulis G., Essebag V. Assessment and management of the left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2018; 34(3): 252–261, https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.008.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

С.Н. Ботова, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района», Нижний Новгород;

И.Г. Починка, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е.А. Дроздова, к.м.н., заведующая отделением неврологии ОНМК, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района», Нижний Новгород;

П.А. Ботов, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е.В. Шурганова, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Ботова Светлана Николаевна,
e-mail: sve-botova@yandex.ru

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ КОНТАМИНАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕМ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ОБЪЕКТОВ СЕКЦИОННЫХ ЗАЛОВ

УДК 613.63; 613.6.027
3.2.2 — эпидемиология
Поступила 12.01.2023

Р. М. Тимофеев[1, 2], А. Н. Марченко[1], А. А. Калашников[2], И. Н. Сергеева[3]

[1]ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Тюмень;

[2]ГБУЗ ТО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Тюмень;

[3] ГАУЗ ТО «МКМЦ “Медицинский город”», Тюмень

Цель исследования — оценить интенсивность контаминации объектов производственной среды возбудителем новой коронавирусной инфекции в секционных залах бюро судебно-медицинской экспертизы и патологоанатомического бюро Тюменской области.

Материалы и методы. Для исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 отобрано 163 смыва с объектов производственной среды секционных залов и со средств индивидуальной защиты у сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы и патологоанатомического бюро Тюменской области, во время вскрытия трупов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Идентификация РНК SARS-CoV-2 во всех пробах проводилась методом ПЦР в реальном времени. Проведены статистическая обработка и сравнение количественных показателей в группах с помощью лицензионного программного обеспечения Microsoft Excel и Microsoft Statistica 10.

Результаты. 86 смывов из 163 отобрано во время вскрытия трупов, у которых результат ПЦР на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в материале, взятом посмертно, был положительным. В 50% смывов из 86 была обнаружена РНК SARS-CoV-2. Основными контаминированными РНК SARS-CoV-2 объектами были секционные столы (91% положительных результатов), пол в секционном зале (66,7% положительных результатов), вентиляционные решетки (55,6% положительных результатов), перчатки (80% положительных результатов), спецодежда (46,7% положительных результатов) и защитные щитки для лица (37,5% положительных результатов). На медицинских респираторах сотрудников, дверных ручках и на стенках части воздуховода, прилегающей к вентиляционной решетке, РНК SARS-CoV-2 не обнаружена.

Заключение. Наличие РНК SARS-CoV-2 на объектах производственной среды секционных залов и на средствах индивидуальной защиты необязательно означает риск передачи возбудителя COVID-19, но в результате нарушения или несоблюдения мер биологической безопасности во время вскрытия появляется реальный риск заражения сотрудников возбудителем COVID-19. Для эффективной защиты во время вскрытия необходимо достаточное количество средств индивидуальной защиты, особенно для органов дыхания и зрения, а также регулярный инструктаж сотрудников по вопросам биологической безопасности.

Ключевые слова: COVID-19; бюро судебно-медицинской экспертизы; биологическая безопасность.

ASSESSMENT OF THE INTENSITY OF CONTAMINATION BY THE PATHENGER OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION IN THE OBJECTS OF THE SECTION HALLS

R. M. Timofeev[1, 2], A. N. Marchenko[1], A. A. Kalashnikov[2], I. N. Sergeeva[3]

[1]Tyumen State Medical University, Tyumen;

[2]Regional Bureau of Forensic Medicine, Tyumen;

[3]Pathoanatomical Bureau of the Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City", Tyumen

The aim of the study was to assess the intensity of contamination of environmental objects by the causative agent of a new coronavirus infection in the autopsy rooms of the bureau of forensic medical examination and the pathoanatomical bureau of the Tyumen region.

Materials and methods. To test for the presence of SARS-CoV-2 RNA, 163 swabs were taken from the surface of the objects of the internal environment of autopsy rooms and from personal protective equipment from employees of the forensic medical examination bureau and the pathoanatomical bureau of the Tyumen region, during the autopsy of corpses with a confirmed diagnosis of COVID-19. Identification of SARS-CoV-2 RNA in all samples was carried out by real-time PCR. Statistical processing and comparison of quantitative indicators in groups were carried out using licensed software Microsoft Excel and Microsoft Statistica 10.

Results. Eighty-six out of 163 swabs were taken during the autopsy of corpses in which the PCR result for the detection of SARS-CoV-2 RNA in the material taken postmortem was positive. SARS-CoV-2 RNA was detected in 50% of 86 swabs. The main objects contaminated with SARS-CoV-2 RNA were autopsy tables (91% of positive results), the floor in the autopsy room (66.7% of positive results), ventilation grilles (55.6% of positive results), gloves (80% of positive results), protective clothing (46.7% positive) and face shields (37.5% positive). SARS-CoV-2 RNA was not found on the medical respirators of employees, door handles and on the walls of the part of the air duct adjacent to the ventilation grille.

Conclusion. The presence of SARS-CoV-2 RNA on objects in the internal environment of autopsy rooms and on personal protective equipment does not necessarily mean the risk of transmission of the COVID-19 pathogen, but as a result of a violation or non-compliance with biosecurity requirements during autopsy, there is a real risk of infection of employees with the COVID-19 pathogen. Effective protection during an autopsy requires sufficient personal protective equipment, especially for respiratory and eye protection, as well as regular training of employees on biosecurity issues.

Key words: COVID-19; bureau of forensic medical examination; biological safety.

ВВЕДЕНИЕ

В декабре 2019 года в г. Ухань, Китай, был впервые обнаружен новый коронавирус. Вирус выявили у группы китайских пациентов с атипичной формой вирусной пневмонии. Последующие микробиологические исследования, проведенные путем анализа бронхоальвеолярной жидкости методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), подтвердили открытие нового вируса, относящегося к видам коронавирусов, связанных с тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС, англ. *Severe acute respiratory syndrome, SARS*), и поэтому названного SARS-CoV-2 [1].

В связи с быстрым распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в январе 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение [2].

Пандемия COVID-19 сопровождалась высокой смертностью, тем самым увеличив количество исследований трупов. В свете данной ситуации медицинский персонал, участвующий в исследовании трупов, сталкивается с риском заражения SARS-CoV-2 во время проведения вскрытия. Таким образом, выполнение вскрытия инфицированного тела и еще до конца не изученная возможность передачи вируса от трупа вызывают необходимость управлять рисками процедуры вскрытия для предотвращения заражения сотрудников [3, 4].

Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный путь от человека к человеку при прямом контакте с инфицированным человеком и его респираторными выбросами, но также может происходить контакт с зараженными вирусом поверхностями (фомитами) с последующим прикосновением до глаз, рта или носа [5].

Во время вскрытия трупа с подтвержденным диагнозом COVID-19 взаимодействие с каплями или аэрозолями может происходить в результате манипуляций с телом (перемещения), которые способны привести к выбросам воздуха или жидкостей, и в процессе самого вскрытия, когда случаются разбрызгивание или аэрозолизация биологических жидкостей или тканей. Заражение при контакте с фомитами

возможно, когда количество жизнеспособного вируса, достаточное, чтобы вызвать инфекцию, переносится с поверхности в глаза, рот или нос восприимчивого организма [3, 6, 7].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что жизнеспособный вирус может оставаться в организме или на нем в течение от нескольких часов до нескольких дней после смерти. Результаты как зарубежных, так и отечественных исследований, направленных на изучение жизнеспособности SARS-CoV-2 на разных типах поверхности, показали, что свою жизнеспособность вирус сохраняет в течение более длительных периодов времени (от одного до семи дней или более) на гладких, твердых поверхностях, таких как нержавеющая сталь, твердый пластик, стекло и керамика, и в течение более коротких периодов (от нескольких часов до двух дней) на пористых поверхностях, таких материалах, как текстиль, латекс, алюминий. В экспериментальных условиях при комнатной температуре (+22°С) на коже срок выживания вируса составляет до 4 дней, а при низких температурах (+4°С) может доходить до 14 дней. Стойкость, определенная в экспериментальных условиях, зависит и от других факторов, таких как начальный объем и нанесенная доза, которые могут не соответствовать реальным условиям [8–18].

Цель — оценить интенсивность контаминации объектов производственной среды возбудителем новой коронавирусной инфекции в секционных залах бюро судебно-медицинской экспертизы и патологоанатомического бюро Тюменской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки интенсивности контаминации возбудителем COVID-19 было отобрано 163 смыва с объектов производственной среды секционных залов и средств индивидуальной защиты (СИЗ) (перчаток, спецодежды — комбинезон защитный одноразовый, защитных респираторов и щитков для лица) у сотрудников ГБУЗ Тюменской области «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы» и патологоанатомического бюро ГАУЗ Тюменской области «МКМЦ “Медицинский город”», за период времени с 11.04.2022 по 11.07.2022.

138 смывов взяты во время вскрытия трупов (n=29), доставленных из медицинских организаций с диагнозом COVID-19: с перчаток сотрудников — 20 смывов, со спецодежды — 20 смывов, с защитных респираторов и щитков для лица — 27 смывов, и 71 смыв взят с объектов производственной среды секционных залов (вентиляционные решетки, воздуховоды, пол, секционный стол, дверная ручка).

18 смывов забрано до начала работы в секционном зале, с пола предсекционного помещения (n=2) и секционного зала (n=2), с дверной ручки (n=2), а также с вентиляционных решеток и прилегающей части воздуховода (n=12). 7 смывов сделано с пола секционного зала и предсекционного помещения через 1 ч после текущей уборки.

Смывы отбирали стерильным зондом-тампоном в стерильные пластиковые пробирки, содержащие вирусную транспортную среду, с целью исследования на РНК SARS-CoV-2 в пробах. Исследования проводились, в соответствии с договором, аккредитованной микробиологической лабораторией ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Курганской области» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.21АС09 от 15.10.2015).

Также были использованы данные журналов регистрации трупов (n=3) ГБУЗ ТО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы» и журналы учета манипуляций при особо опасных инфекциях (n=4) патологоанатомического бюро ГАУЗ ТО «МКМЦ “Медицинский город”» за период времени с 11.04.2022 до 11.07.2022. Изучены медицинские карты стационарных больных (n=29) с помощью системы программ «1С: Предприятие» (1С: Предприятие 8.3 (8.3.17.2316) Медицина. Больница, редакция 1.4 (2.0.2.17); лицензия № 8102633232 от 02.03.2021).

Идентификация РНК SARS-CoV-2 во всех пробах проводилась методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени при помощи тест-системы COVID-19 AMP (НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, г. Санкт-Петербург). Так как тест-система COVID-19 AMP разработана для клинического материала, то для оценки контаминации внешней среды применялась в научных целях, в соответствии с методическими рекомендациями МР 3.1.0196–20.3.1 «Профилактика инфекционных болезней. Выявление возбудителя COVID-19 в образцах внешней среды. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 23.06.2020).

Использованы методы эпидемиологического наблюдения: сбор и обобщение информации, аналитический и описательно-оценочный методы с применением статистического наблюдения и расчета интенсивных (частота встречаемости) и экстенсивных показателей (соотношение, доля).

Статистическая обработка выполнена на лицензионном программном обеспечении Microsoft Excel и Microsoft Statistica 10. Применены методы описательной статистики с вычислением средних величин динамического ряда, представленные в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении или медианы с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентили) с распределением, отличающимся от нормального. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Частоты и доли представлены в виде $p \pm \sigma_p$%, где p — процентная доля, σ_p — стандартное отклонение процентной доли. Количественные показатели в груп-

пах при нормальном распределении сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна–Уитни (U-критерий). Различия считались значимыми при уровне $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 163 смывов 86 отобрано с перчаток, спецодежды, защитных респираторов, щитков для лица и объектов производственной среды во время вскрытия трупов, у которых результат ПЦР на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в материале, взятом посмертно, был положительным. Частота обнаружения РНК SARS-CoV-2 в этих смывах составила 50±5,3% (43 из 86). По контрольным точкам на СИЗ данный показатель распределился следующим образом (рис. 1):

перчатки сотрудников — 12 из 15;

спецодежда — 7 из 15;

защитные щитки для лица — 3 из 8.

На объектах секционных залов частота обнаружения РНК SARS-CoV-2 составила (см. рис. 1):

10 из 11 — в смывах с секционных столов во время вскрытия;

4 из 6 — в смывах с пола в секционном зале;

5 из 9 — в смывах с вентиляционных решеток;

2 из 6 — в смывах с пола предсекционного помещения.

На медицинских респираторах сотрудников, дверной ручке и на стенках части воздуховода, прилегающей к вентиляционной решетке, РНК SARS-CoV-2 не обнаружена (см. рис. 1).

По данным результатов лабораторных исследований, РНК SARS-CoV-2 была выявлена в смывах почти со всех контрольных точек. Самая высокая доля пришлась (рис. 2) на перчатки сотрудников и секционный стол. Далее в порядке убывания следуют спецодежда сотрудников, вентиляционные решетки, пол в секционном зале, защитные щитки для лица и пол в предсекционном помещении (см. рис. 2).

В материале, взятом от 18 исследованных трупов, РНК SARS-CoV-2 не обнаружена. В смывах, отобранных во время исследования данных трупов (n=52), и в смывах, взятых с объектов производственной среды секционных залов до начала работы (n=18), РНК SARS-CoV-2 также не найдена. Кроме того, 7 смывов с пола в секционном зале и предсекционном помещении были взяты через один час после уборки. В одном смыве из секционного зала была определена РНК SARS-CoV-2, в остальных смывах результаты ПЦР отрицательные.

Все трупы, во время исследования которых брались смывы, были доставлены из медицинских учреждений, где находились на стационарном лечении с подтвержденным диагнозом COVID-19. Возраст умерших колебался от 40 до 94 лет. Средний возраст

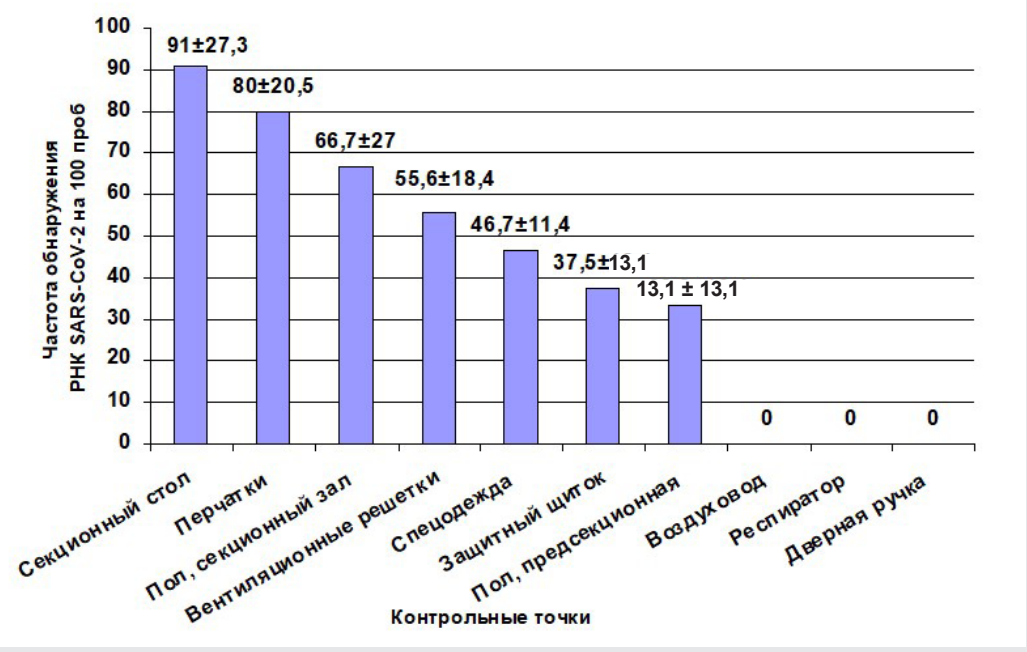


Рис. 1. Частота встречаемости РНК SARS-CoV-2 на объектах производственной среды, перчатках, спецодежде, защитных респираторах и щитках для лица сотрудников в Тюменском областном бюро судебно-медицинской экспертизы и патологоанатомическом бюро по контрольным точкам в период времени с 11.04.2022 по 11.07.2022 (%)

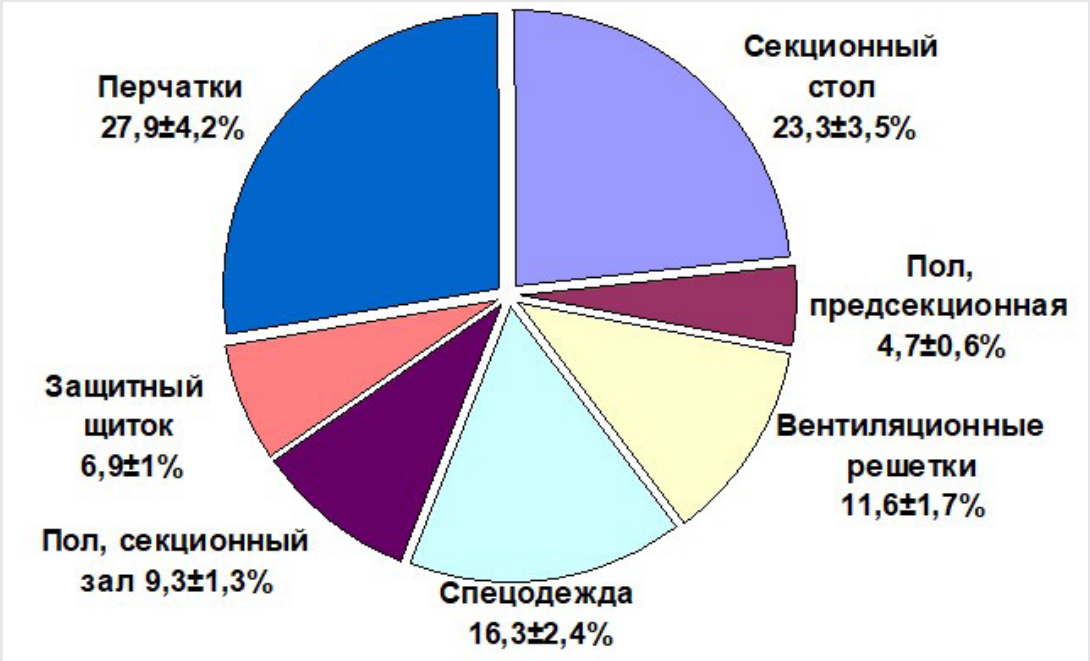


Рис. 2. Доля смывов с выявленной РНК SARS-CoV-2 на объектах производственной среды, перчатках, спецодежде, защитных респираторах и щитках для лица сотрудников в Тюменском областном бюро судебно-медицинской экспертизы и патологоанатомическом бюро в период времени с 11.04.2022 по 11.07.2022 (%)

составил 72,3±14,8 года. Мужчин было 69±9,5%, женщин — 31±4,2%. Так как у 11 умерших из 29 исследованных посмертно обнаружена РНК SARS-CoV-2, а у остальных 18 умерших — нет, то по этому признаку сформировано две группы и проведена их оценка по количеству койко-дней пребывания в стационаре. В первой группе среднее количество койко-дней составило 16,6±13,5, во второй группе — 32,1±28,9. У умерших с посмертно обнаруженной РНК SARS-CoV-2 и умерших с отрицательным результатом ПЦР статистически значимых различий по количеству койко-дней не выявлено (t = –1,88545, p=0,0698).

Также в этих группах оценивалось количество дней от последнего положительного результата ПЦР на обнаружение РНК SARS-CoV-2 во время нахождения в стационаре до вскрытия и количество дней от смерти до вскрытия. В первой группе наименьшее количество дней от последнего положительного результата до вскрытия — 1 день, наибольшее — 29 дней (Me=4, P_{25} =3, P_{75} =7). Во второй группе наименьшее значение было 2 дня, наибольшее — 19 дней (Me=9, P_{25} =6, P_{75} =13). Наименьшее количество дней от смерти до вскрытия в обеих группах составило 1 день, а наибольшее — 5 дней (первая группа: Me=2, P_{25} =2, P_{75} =3; вторая группа: Me=2, P_{25} =1, P_{75} =3). В результате оценки обеих групп по количеству дней от последнего положительного результата на РНК SARS-CoV-2 до вскрытия и по количеству дней от смерти до вскрытия статистически значимых различий не выявлено (U=1,0, p=0,6985 и U=3,0, p=0,3055 соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании оценивалась интенсивность контаминации SARS-CoV-2 поверхностей объектов секционных залов и СИЗ сотрудников, участвующих в процессе вскрытия трупов, умерших от COVID-19, для исследования которых применялась стандартная методика полного вскрытия. Количество смывов было от 4 до 13 во время каждого вскрытия, от 1 до 7 смывов содержали РНК SARS-CoV-2.

Результаты исследования показали высокую частоту обнаружения РНК SARS-CoV-2 как на объектах производственной среды, так и на СИЗ. C. Pomara и др., J.M. Brandner и др. сообщают о более низком уровне положительных результатов. C. Pomara и др. получили 15,6% положительных смывов из 32 отобранных с лицевых щитков; в исследовании J.M. Brandner и др. передняя часть защитных очков была контаминирована только в одном случае из 22, при том что перчатки были контаминированы РНК SARS-CoV-2 в 64% случаев (14 из 22), а фартуки — в 50% (11 из 22) [19, 20].

Распределение объектов секционных залов и предметов СИЗ с РНК-положительными смывами свидетельствует о том, что причиной контаминации является интенсивный механический контакт с тканями и биологическими жидкостями трупа. Смывы с перчаток чаще всего давали положительный результат, за ними следовали спецодежда и защитные щитки. На объектах секционных залов большая доля положительных смывов была с секционных столов и пола. Весьма вероятно, что с перчаток и спецодежды возбудитель попадает на пол, от которого также могут контаминироваться подошвы обуви, участвуя в дальнейшем переносе вирусного материала в другие помещения (так же, как вышеописанные СИЗ), в частности в предсекционное, где происходит снятие СИЗ и помещение их в пакет для медицинских отходов.

Прямое прикосновение и брызги представляют собой основную угрозу передачи вирусного материала, но обнаружение РНК SARS-CoV-2 на вентиляционных решетках указывает на то, что аэрозоли, формирующиеся во время вскрытия, могут также быть источником контаминации, и за счет потоков воздуха вирус оседает на различных объектах производственной среды секционных залов. Отсутствие РНК SARS-CoV-2 в смывах с прилегающей части воздуховода к вентиляционной решетке может лишь свидетельствовать о том, что скорость потока воздуха в самом воздуховоде не позволяет оседать вирусу на стенках его начального отдела.

До настоящего времени ни один из предполагаемых случаев передачи COVID-19 от трупа сотрудникам, участвующим в аутопсии, не подтвержден. Однако существуют исследования, в которых описывается выделение жизнеспособного SARS-CoV-2 как в биологическом материале, так и в смывах с СИЗ. Так, S. Plenzig и др. сообщают о выделении жизнеспособных вирусов из легких в двух из четырех случаев, а J.M. Brandner и др. культивировали вирус из 3 смывов с РНК-положительных перчаток (3 из 14). Оба исследования не выявили никакой корреляции между успешным выделением вируса и посмертным периодом. Также на интернет-ресурсе «bioRxiv» (сервер «препринтов», для полных, но неопубликованных рукописей, которые доступны перед сертификацией рецензированием) размещена работа K. Iwatsuki-Horimoto и др., результаты которой показали, что в 3 из 10 исследованных группах хомяков SARS-CoV-2 передавался от мертвого инфицированного хомяка интактным хомякам при условии совместного содержания через 24 ч после заражения. Через 48 ч после заражения передачи вируса от мертвого хомяка не наблюдалось [4, 20–23].

Таким образом, риск заражения SARS-CoV-2 во время вскрытия является реальным, а не теоретическим предположением. Наряду с остальными мерами биологической безопасности, включая надлежащую утилизацию отходов, СИЗ обеспечивают безопасное проведение вскрытий трупов с COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружение вирусной РНК на объектах производственной среды секционных залов и на средствах индивидуальной защиты необязательно означает риск передачи возбудителя COVID-19, но может свидетельствовать о выделении возбудителя из организма умершего человека во время вскрытия и показывает объекты, на которых он может накапливаться.

Логично предположить, что вирус присутствует в широком спектре тканей и жидкостей организма и может быть обнаружен с длительными интервалами от нескольких часов до нескольких дней после смерти.

Для более эффективной защиты сотрудников необходимо достаточное количество средств индивидуальной защиты, особенно для органов дыхания и зрения, доступность обработки рук в процессе работы, проведение регулярного инструктажа по вопросам биологической безопасности. При нарушении или несоблюдении мер биологической безопасности во время вскрытия появляется риск заражения сотрудников возбудителем COVID-19.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Peeri N.C., Shrestha N., Rahman M.S., Zaki R., Tan Z., Bibi S., Baghbanzadeh M., Aghamohammadi N., Zhang W., Haque U. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol* 2020; 49(3): 717–726, https://doi.org/10.1093/ije/dyaa033.

2. Всемирная организация здравоохранения. *Коронавирусная болезнь. Отчеты о ситуации*. URL: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports. World Health Organization. *Koronavirusnaya bolezn'. Otchety o situatsii* [Novel coronavirus 2019. Situation reports]. URL: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.

3. Aquila I., Sacco M.A., Abenavoli L., Malara N., Arena V., Grassi S., Ausania F., Boccuto L., Ricci C., Gratteri S., Oliva A., Ricci P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 144(9): 1048–1056.

4. O'Keeffe J. *Field inquiry: COVID-19 risks from handling the deceased*. URL: https://ncceh.ca/documents/field-inquiry/covid-19-risks-handling-deceased.

5. Zhang R., Li Y., Zhang A.L., Wang Y., Molina M.J. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117(26): 14857–14863, https://doi.org/10.1073/pnas.2009637117.

6. Davidson S.S., Benjamin W.H. Jr. Risk of infection and tracking of work-related infectious diseases in the funeral industry. *Am J Infect Control* 2006; 34(10): 655–660, https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.290.

7. Teresinski G., Jurek T. Recommendations of the Polish society of forensic medicine and criminology and national consultant for forensic medicine with regard to performing forensic post-mortem examinations in case of confirmed COVID-19 disease and suspected SARS-CoV-2 infections. *Arch Med Sadowej Kryminol* 2019; 69(4): 147–157.

8. Harbourt D.E., Haddow A.D., Piper A.E., Bloomfield H., Kearney B.J., Fetterer D., Gibson K., Minogue T. Modeling the stability of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) on skin, currency, and clothing. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14(11): e0008831, https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008831.

9. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N., Tamin A., Harcourt J.L., Thornburg N.J., Gerber S.I., Lloyd-Smith J.O., de Wit E., Munster V.J. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1564–1567, https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973.

10. Chin A.W., Chu J.T.S., Perera M.R.A., Hui K.P.Y., Yen H.L., Chan M.C.W., Peiris M., Poon L.L.M. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* 2020; 1(1): e10, https://doi.org/10.1016/S2666–5247(20)30003–3.

11. Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104(3): 246–251, https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022.

12. Pastorino B., Touret F., Gilles M., de Lamballerie X., Charrel R.N. Prolonged infectivity of SARS-CoV-2 in fomites. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(9): 2256–2257, https://doi.org/10.3201/eid2609.201788.

13. Corpet D.E. Why does SARS-CoV-2 survive longer on plastic than on paper? *Med Hypotheses* 2021; 146: 110429, https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110429.

14. Jones C.L. Environmental surface contamination with SARS-CoV-2 — a short review. *J Hum Virol Retrovirol* 2020; 8(1): 15–19, https://doi.org/10.15406/jhvrv.2020.08.00215.

15. Kasloff S.B., Strong J.E., Funk D., Cutts T. Stability of SARS-CoV-2 on critical personal protective equipment. *Sci Rep* 2021; 11(1): 1–7, https://doi.org/10.1101/2020.06.11.20128884.

16. Liu Y., Li T., Deng Y., Liu S., Zhang D., Li H., Wang X., Jia L., Han J., Bei Z., Li L., Li J. Stability of SARS-CoV-2 on environmental surfaces and in human excreta. *J Hosp Infect* 2021; 107: 105–107, https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.10.021.

17. Riddell S., Goldie S., Hill A., Eagles D., Drew T.W. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. *Virol J* 2020; 17(1): 1–7, https://doi.org/10.1186/s12985–020–01418–7.

18. Золин В.В., Оськина О.П., Солодкий В.В., Еремина М.Н., Давыдов Г.Ф., Гостева Т.А. Оценка жизнеспособности коронавируса SARS-CoV-2 на различных типах тест-поверхностей, а также в питьевой и морской воде. *Проблемы особо опасных инфекций* 2021; 2: 108–113, https://doi.org/10.21055/0370–1069–2021–2–108–113. Zolin V.V., Os'kina O.P., Solodky V.V., Eremina M.N., Davydov G.F., Gosteva T.A. Assessment of the viability of SARS-CoV-2 coronavirus on various types of test surfaces, as well as in drinking and sea water. *Problemy osobo opasnykh infektsii* 2021; 2: 108–113, https://doi.org/10.21055/0370–1069–2021–2–108–113.

19. Pomara C., Salerno M., Sessa F., Esposito M., Barchitta M., Ledda C., Grassi P., Liberto A., Mattaliano A.R., Rapisarda V., Ferrante M., Agodi A. Safe management strategies in clinical forensic autopsies of confirmed COVID-19 cases. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(3): 457, https://doi.org/10.3390/diagnostics11030457.

20. Brandner J.M., Boor P., Borcherding L., Edler C., Gerber S., Heinemann A., Hilsenbeck J., Kasajima A., Lohner L., Märkl B., Pablik J., Schröder A.S., Slotta-Huspenina J., Sommer L., Sperhake J.P., von Stillfried S., Dintner S. Contamination of personal protective equipment during COVID-19 autopsies. *Virchows Arch* 2022; 480(3): 519–528, https://doi.org/10.1007/s00428–021–03263–7.

21. Sriwijitalai W., Wiwanitkit V. COVID-19 in forensic medicine unit personnel: observation from Thailand. *J Forensic Leg Med* 2020; 72: 101964, https://doi.org/10.1016%2Fj.jflm.2020.101964.

22. Plenzig S., Bojkova D., Held H., Berger A., Holz F., Cinatl J., Gradhand E., Kettner M., Pfeiffer A., Verhoff M.A., Ciesek S. Infectivity of deceased COVID-19 patients. *Int J Legal Med* 2021; 135(5): 2055–2060, https://doi.org/10.1007/s00414–021–02546–7.

23. Iwatsuki-Horimoto K., Ueki H., Ito M., Nagasawa S., Hirata Y., Hashizume K., Ushiwata K., Iwase H., Makino Y., Ushiku T., Akitomi S., Imai M., Saitoh H., Kawaokaet Y. Can SARS-CoV-2 transmit from a dead body? *bioRxiv* 2022, https://doi.org/10.1101/2022.08.29.505777.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Р.М. Тимофеев, ассистент кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач — судебно-медицинский эксперт ГБУЗ ТО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Тюмень;

А.Н. Марченко, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой гигиены, экологии и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-эпидемиолог МЗ РФ в УФО, Тюмень;

А.А. Калашников, начальник ГБУЗ ТО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Тюмень;

И.Н. Сергеева, заведующая отделением общей патологии патологоанатомического бюро ГАУЗ ТО «МКМЦ "Медицинский город"», Тюмень.

Для контактов: Тимофеев Роман Михайлович,
e-mail: timofeevrm@mail.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ПРИАРКТИЧЕСКИХ ТЕРРИТОРИЯХ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ (НА ПРИМЕРЕ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ)

УДК 616–002.5–036.22
3.2.2 — эпидемиология
Поступила 06.12.2022

А. Л. Санников, Е. Г. Даниленко, Д. А. Семерикова, М. А. Баранова
ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Архангельск

Цель — выявление особенностей эпидемического процесса туберкулеза с целью прогнозирования возможности ликвидации инфекции на территории Архангельской области (АО).

Материалы и методы. Материал по учету случаев туберкулеза в Российской Федерации (РФ) и АО за 2005–2021 гг. взят из данных государственного статистического учета. В исследовании применялись эпидемиологический, информационно-аналитический и математико-статистический методы. Данные обработаны при помощи методов медицинской статистики с использованием прикладного пакета программ Statistica 10.0 и электронных таблиц Microsoft Excel для Windows. Для описания и прогнозирования заболеваемости использована модель класса ARIMA (Autoregressive integrated moving average). Критерием статистической достоверности данных было значение показателя $p<0,05$ (95% уровень значимости), значение предсказательных интервалов — 90%.

Результаты. В последние 15 лет на территории РФ и АО отмечаются снижение заболеваемости туберкулезом, смертности, уменьшение распространенности этой инфекции. С 2006 по 2021 г. в АО заболеваемость туберкулезом снизилась на 79,13%. За это же время заболеваемость туберкулезом органов дыхания сократилась на 79,05%. Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в АО оказалась благоприятнее в сравнении с общероссийской. Смертность от туберкулеза в АО в этот период была также ниже общероссийской.

Заключение. Можно сделать вывод о реальности достижения на территории Архангельской области целевого показателя заболеваемости туберкулезом к 2035 г. менее 10 на 100 тыс. человек, установленного ВОЗ.

Ключевые слова: туберкулез; заболеваемость; смертность; прогнозирование заболеваемости; Архангельская область.

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF TUBERCULOSIS IN THE ARCTIC TERRITORIES OF THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA (BY THE EXAMPLE OF THE ARKHANGELSK REGION)

A.L. Sannikov, E.G. Danilenko, D.A. Semerikova, M.A. Baranova
Northern State Medical University, Arkhangelsk

The aim is identifying the epidemiological features of tuberculosis in order to predict the possibility of eradicating of the infection in the Arkhangelsk region (AR).

Materials and methods. The data on recording cases of tuberculosis in the Russian Federation and AR for 2005–2021 are taken from thestate statistics system. The study used epidemiological, mathematical statistical methods and methods of information analysis. The data were processed using the methods of medical statistics such as the Statistica 10.0 software package and Microsoft Excel spreadsheets for Windows. The ARIMA (Autoregressive integrated moving average) class model was used to describe and predict the incidence. The criterion for statistical significance of the data was the value of $p<0.05$ (95% significance level), the prediction interval was 90%.

Results. In the last 15 years, a decrease in the incidence of tuberculosis, mortality, and a decrease in the prevalence of this infection have been noted on the territory of the Russian Federation and the AR. From 2006 to 2021, the incidence of tuberculosis in the AR decreased by 79.13%. Within the same period of time, the respiratory tuberculosis incidence decreased by 79.05%. The epidemiological situation for tuberculosis in the AR turned out to be more favorable in comparison with the national one. Mortality from tuberculosis in the AR during this period was also lower than the national average.

Conclusion. We can conclude that it is realistic to achieve the target tuberculosis incidence rate in the Arkhangelsky region by 2035 of less than 10 per 100,000 people as set by WHO.

Key words: tuberculosis; morbidity; mortality; morbidity predicting; Arhangelsky region.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез — это социально значимое инфекционное заболевание. Туберкулез является опасным заболеванием, во-первых, по причине тяжелого течения и большого процента неблагоприятных исходов среди заболевших туберкулезом. Во-вторых, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) привела статистику, что треть человечества инфицирована туберкулезом, который, в свою очередь, входит в десятку ведущих причин смертельных исходов на планете и является основной причиной смерти, обусловленной каким-либо одним возбудителем инфекции [1]. Учитывая вышеизложенное, ВОЗ приняла стратегию ликвидации эпидемии туберкулеза, т.е. снижения мировой заболеваемости до уровня, аналогичного уровню заболеваемости в странах с высоким доходом к 2035 г. Российской Федерации, как стране с большими ресурсами и опытом, отводится одна из ведущих ролей в этой стратегии всемирной борьбы с туберкулезом [1, 2].

Начиная с 2009 г. в России наблюдается понижающийся тренд заболеваемости туберкулезом, но, вместе с тем, в нашей стране все еще высок уровень заболеваемости и распространенности этой инфекции, а также впервые выявленных форм туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [2, 3]. В России с 2008 г. доля больных, выделяющих штаммы микобактерии туберкулеза с МЛУ, выросла к 2017 г. с 10,7 до 27,4%, а распространенность лекарственно-устойчивых штаммов за эти годы увеличилась с 18,6 до 24,7 на 100 тыс. населения [4]. Ряд ученых считают, что эта тенденция роста показателей лекарственной устойчивости в РФ в ближайшие годы будет продолжаться [5]. В Архангельской области (АО) из 89 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных в 2018 г. от впервые выявленных больных туберкулезом, 37 (41,6%) обладали лекарственной устойчивостью и 30 (33,7%) — МЛУ [6].

Дополнительным фактором, негативно влияющим на ситуацию с заболеваемостью туберкулезом, ВОЗ признала ВИЧ-инфекцию. Во всем мире увеличивается число больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. В нашей стране ВИЧ-инфекция, как известно, с каждым годом показывает новые эпидемиологические антирекорды [7].

Среди всех инфекций на нашей планете туберкулез занимает первое место по количеству летальных исходов от какой-либо одной инфекции. В 2020 г. во всем мире туберкулез суммарно унес жизни

1,5 млн человек, и это несмотря на ежегодное снижение на 2% смертности от этой инфекции в расчете на 100 тыс. человек [1]. Именно по этому показателю оценивается состояние национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан России. Нужно отметить, что на величину смертности от туберкулеза, помимо эпидемиологии этой инфекции, большое влияние оказывает возможность получения больными своевременного и эффективного лечения.

В нашей стране укрепление здоровья граждан признано важнейшей сферой деятельности государства, а в области охраны здоровья граждан распространение туберкулеза признано угрозой национальной безопасности. Поэтому профилактика и снижение распространения туберкулеза как социально значимого инфекционного заболевания признаны приоритетным направлением развития здравоохранения, что особенно важно в экстремальных климато-географических условиях приарктических территорий Европейского Севера РФ. Государственная программа «Развитие здравоохранения» предусматривает снижение заболеваемости туберкулезом до 25 случаев на 100 тыс. человек к 2030 г. [8]. Система эпидемиологического мониторинга туберкулеза, которая сегодня действует на территории РФ, позволяет отслеживать сложившуюся обстановку как в целом по стране, так и отдельно по каждому региону.

Таким образом, изучение региональных особенностей эпидемического процесса становится актуальной задачей для прогнозирования заболеваемости и достижения целевых показателей элиминации туберкулеза в соответствии с национальной стратегией и стратегией ВОЗ по ликвидации инфекции до 2035 г.

Цель — выявление особенностей эпидемического процесса туберкулеза с целью прогнозирования возможности ликвидации инфекции на территории Архангельской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал по учету случаев туберкулеза в РФ и АО за период 2005–2021 гг. взят из данных государственного статистического учета — баз данных Федеральной службы государственной статистики РФ (https://www.fedstat.ru/), Министерства здравоохранения РФ, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ (https://mednet.ru/). В исследовании применялись эпидемиологический, информационно-аналитический и математико-статистический методы.

Анализ временных рядов проводили с помощью электронных таблиц Microsoft Excel для Windows. Оценка тенденции показателя выполнялась с помощью линейной и полиномиальной линии тренда, также вычислялись значения достоверности аппроксимации R^2, характеризующие степень совпадения фактических данных с расчетными. Для сравнения исследуемых эпидемиологических показателей применялся 95% доверительный интервал.

С целью оценки перспектив элиминации туберкулеза в АО сделан прогноз заболеваемости туберкулезом на территории АО до 2035 г. с применением универсального статистического пакета Statistica 10.0, одного из самых распространенных в мире в области обработки статистических данных. Для решения задачи прогнозирования временного ряда заболеваемости туберкулезом на территории АО взята модель класса ARIMA (Autoregressive integrated moving average) — объединенная модель авторегрессии и интегрированного скользящего среднего. Это один из самых больших и успешно применяемых классов моделей, который описывает стационарные ряды. Класс моделей ARIMA очень богатый, в этом классе можно найти модель для любого стационарного ряда, что дает метод прогнозирования рядов: мы берем ряд, превращаем его в стационарный, строим на нем модель ARIMA, потом прогнозируем с помощью этой модели, делаем обратное преобразование ряда и получаем прогнозы исходного ряда.

При прогнозировании временных рядов мы предполагаем, что значения ряда в прошлом содержат информацию о его поведении в будущем.

Прогнозирование временного ряда делаем по следующей схеме:

1) проверяем ряд на предмет стационарности — ряд нестационарный, так как имеет выраженный понижающийся тренд;

2) так как ряд нестационарен, выполняем дифференцирование ряда — переход от исходного ряда к ряду попарных разностей его соседних значений, подбираем порядок дифференцирования, что позволяет избавиться от тренда и получить стационарный ряд;

3) на полученном стационарном ряде выбираем модель ARIMA, определяем начальное приближение, примерные параметры модели путем анализа графиков автокорреляционных и частных автокорреляционных функций;

4) перебираем разные модели в окрестностях выбранных параметров, сравниваем модели-кандидаты с разными параметрами, делая прогноз по каждой модели и выполняя анализ ее адекватности исходным данным, выбираем победителя, т.е. модель, которую мы будем прогнозировать;

5) делаем постанализ, смотрим на остатки (разность между фактическими и прогнозными значениями) полученной модели, используем автокорреляционную функцию остатков, если остатки несмещенные (среднее значение остатков равно нулю), стационарные (отсутствие зависимости от времени), неавтокоррелированные (отсутствие зависимости от предыдущих наблюдений), то полученная модель считается адекватной.

Если остатки модели нормальны и стационарны, предсказательные интервалы (ПИ — интервалы, в которых предсказываемая величина окажется с точностью не меньше заданной) определяются теоретически. Если условие нормальности или стационарности не выполняется, предсказательные интервалы генерируются с помощью симуляции. Значение использованных предсказательных интервалов — 90%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основным показателем оценки эпидемиологического благополучия территории является заболеваемость. На основании данных об уровне общей заболеваемости, заболеваемости формами туберкулеза, сопровождающимися активным бактериовыделением, заболеваемости детей младше 14 лет, заболеваемости ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом были изучены особенности проявления эпидемического процесса туберкулеза.

Со второй половины 1960-х годов на территории нашей страны заболеваемость туберкулезом имела стойкий понижающийся тренд, достигнув минимального значения в 1991 г. Далее, за период 1991–2000 гг. она выросла в 2,7 раза и не снижалась вплоть до 2009 г. Затем, начиная с 2010-х годов, заболеваемость постоянно падала, достигнув к 2021 г. значения 31,1 на 100 тыс. человек.

С 2006 г. в АО наблюдается заметное уменьшение заболеваемости туберкулезом (рис. 1), суммарно за этот период величина этого показателя снизилась на 79,13%. Таким образом, в АО заболеваемость туберкулезом достоверно ниже заболеваемости по РФ (рис. 1).

Туберкулез органов дыхания — самая распространенная и эпидемически тяжелая форма заболевания с долей не менее 95%. Следовательно, показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания в РФ и АО в период 2005–2021 гг. значительно не отличаются от соответствующих показателей заболеваемости туберкулезом в целом (рис. 2).

Следует отметить, что люди разного возраста неодинаково восприимчивы к туберкулезной инфекции, а также имеют разную вероятность встречи с ней. По этой причине заболеваемость детей туберкулезом становится важнейшим показателем, характеризующим эпидемиологическую ситуацию. В РФ с 2006 по 2019 г. снижение заболеваемости туберкулезом детского населения наметилось только со второй половины периода. С 2012 по 2019 г. показатели заболеваемости туберкулезом детей младше 14 лет в стране уменьшились с 16,4 до 7,7 на 100 тыс. детей. В регионе заболеваемость туберкулезом детей младше 14 лет с 2006 г. в целом снижалась. Так, в 2006 г. заболеваемость составляла 15,0 на 100 тыс. детей, а в 2019 г. опустилась до 1,0 на

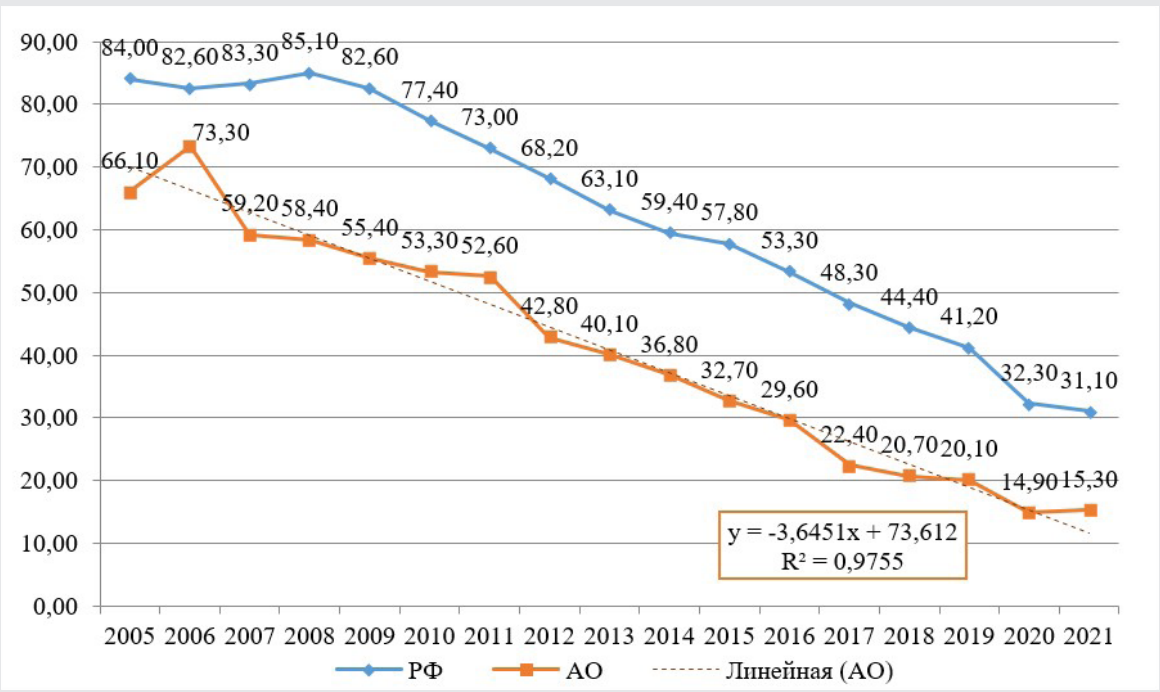


Рис. 1. Динамика заболеваемости всеми формами туберкулеза в РФ и Архангельской области (АО) в 2005–2021 гг. (на 100 000 населения)

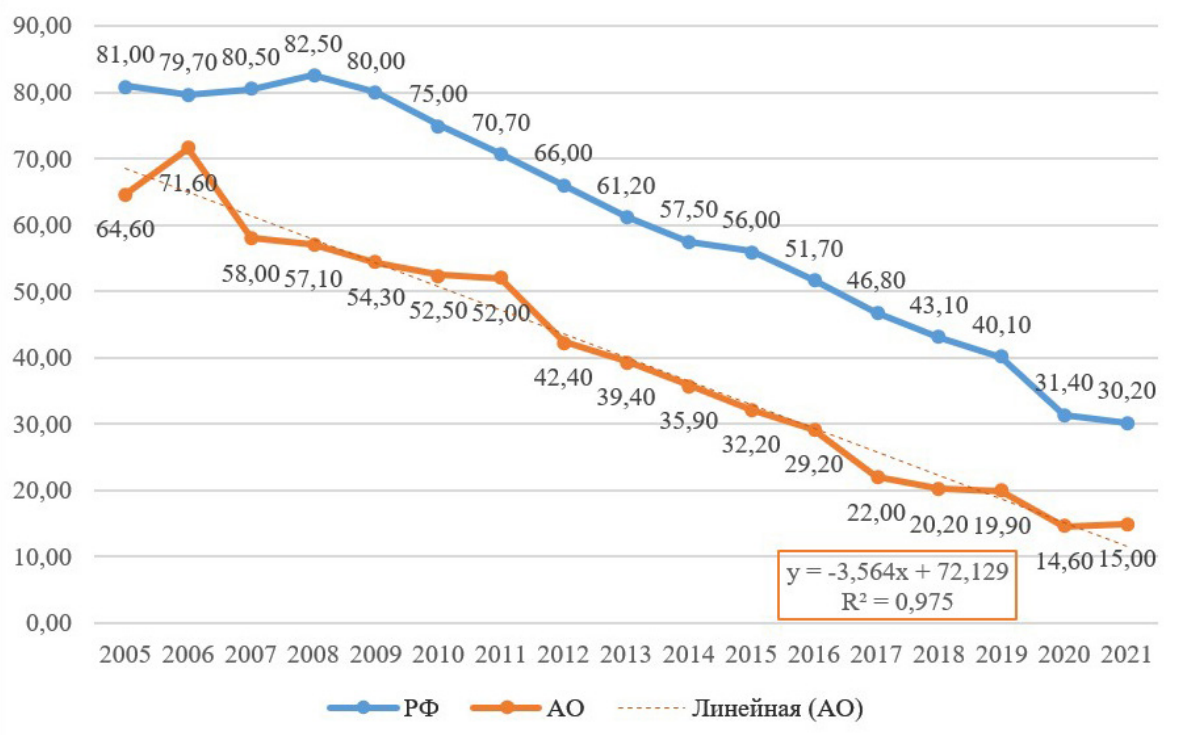


Рис. 2. Динамика заболеваемости туберкулезом органов дыхания населения РФ и Архангельской области (АО) в 2005–2021 гг. (на 100 000 населения)

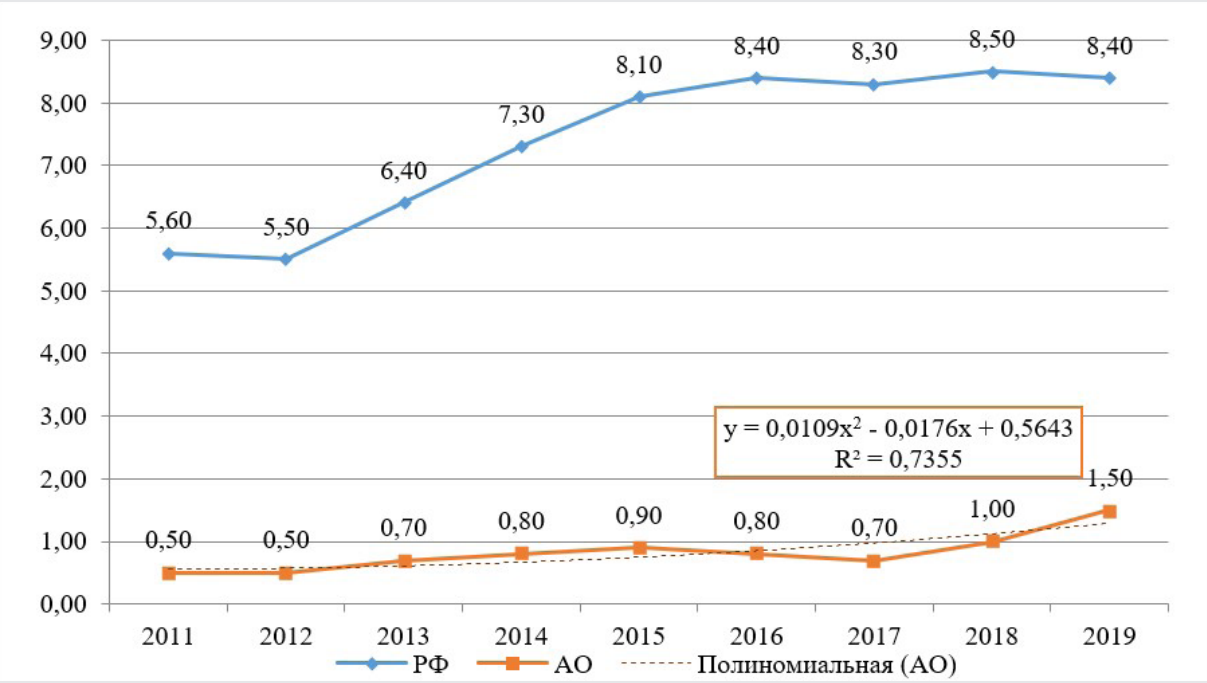


Рис. 3. Динамика заболеваемости туберкулезом инфицированных ВИЧ среди постоянного населения РФ и Архангельской области (АО) в 2011–2019 гг. (на 100 000 населения)

100 тыс. детского населения. Начиная с 2010 г. региональный показатель был значительно ниже общероссийского.

Состояние эпидемической обстановки по туберкулезу в первую очередь определяется числом больных с бактериовыделением как наиболее опасных источников инфекции. В РФ заболеваемость туберкулезом с бактериовыделением в период 2008–2019 гг. снизилась с 35,3 на 100 тыс. человек в 2008 г. до 22,5 на 100 тыс. человек в 2019 г. В АО заболеваемость туберкулезом с бактериовыделением выросла с 25,3 на 100 тыс. человек в 2008 г. до 30,6 на 100 тыс. человек в 2011 г. и снизилась до 14,8 на 100 тыс. человек в 2019 г.

В РФ заболеваемость туберкулезом ВИЧ-инфицированного населения выросла в 1,5 раза с 2011 по 2019 г. (рис. 3). Показатель по АО был на порядок ниже общероссийского, но также увеличился в указанный промежуток времени (см. рис. 3).

Распространенность туберкулеза в РФ в период с 2006 по 2019 г. постепенно снижалась: с 202,5 на 100 тыс. человек в 2006 г. до 86,4 на 100 тыс. человек в 2019 г. Изучение распространенности туберкулеза продемонстрировало более низкий ее региональный уровень по сравнению с общероссийским и такой же нисходящий тренд — от 112,4 на 100 тыс. человек в 2006 г. до 18,3 на 100 тыс. человек в 2019 г.

Распространенность туберкулеза с бактериовыделением в РФ с 2006 г. имела такой же тренд: с 83,9 на 100 тыс. человек в 2006 г. до 42,8 на 100 тыс. человек в 2018 г. Данный показатель на территории АО в аналогичный период подтверждает общероссийскую тенденцию: 69,5 и 10,9 на 100 тыс. человек в 2006 и 2018 гг. соответственно. Дополнительно можно отметить существенно более низкий региональный уровень распространенности туберкулеза с бактериовыделением по сравнению с общероссийским в изучаемый промежуток времени.

В РФ в период с 2006 по 2021 г. произошло уменьшение в 4,7 раза смертности по причине туберкулеза (рис. 4). Смертность от туберкулеза в АО в этот период была ниже общероссийской, снижалась, но характеризовалась несколькими небольшими спадами и подъемами (см. рис. 4).

Снижение распространенности при одновременном снижении смертности от туберкулеза предположительно происходит по причине регистрации причины смерти пациентов с туберкулезом как «ВИЧ-инфекция», а не только за счет излечения туберкулеза.

Итоги прогнозирования заболеваемости туберкулезом показали возможность достижения в АО целевых показателей, которые установлены национальной программой по развитию здравоохранения и стратегией ВОЗ по борьбе с туберкулезом на период до 2035 г. (см. таблицу).

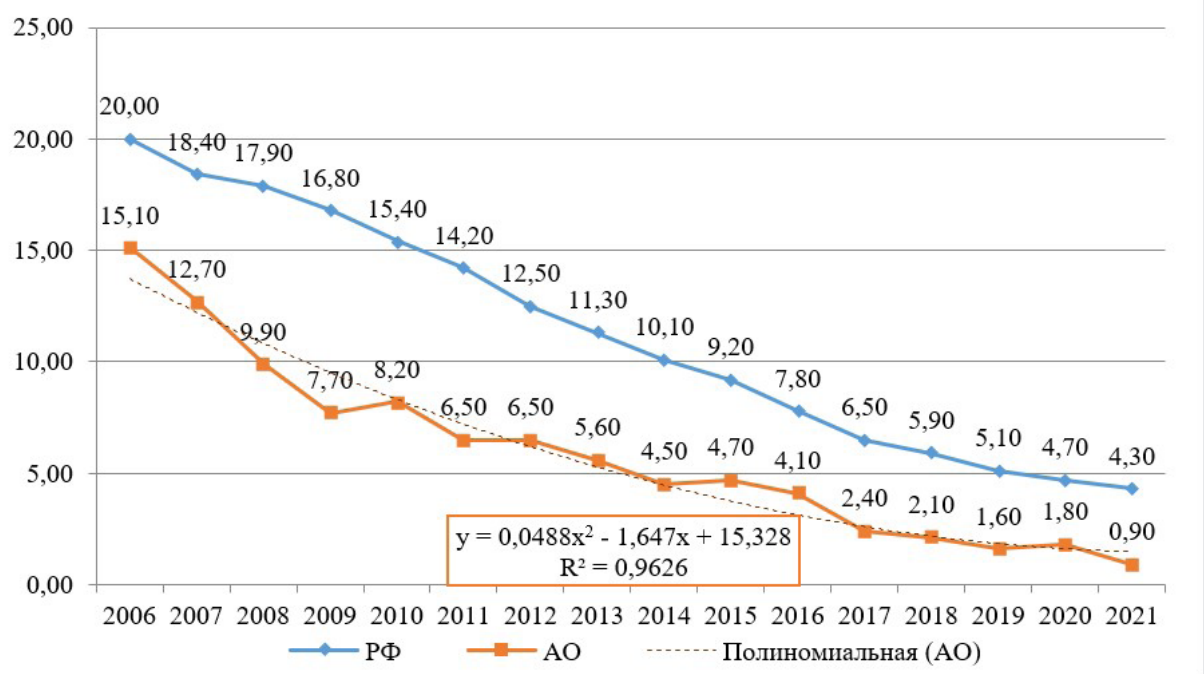


Рис. 4. Динамика смертности от туберкулеза на территории РФ и АО в 2006–2021 гг. (на 100 000 населения)

Заболеваемость туберкулезом в Архангельской области в 2022–2035 гг. (прогноз)

Год	Прогнозируемое значение показателя на 100 тыс. (90% ПИ)	Год	Прогнозируемое значение показателя на 100 тыс. (90% ПИ)
2022	14,24 (8,7–19,8)	2029	8,65 (5,3–12,0)
2023	13,23 (8,2–18,3)	2030	8,06 (5,0–11,1)
2024	12,35 (7,5–17,2)	2031	7,50 (4,6–10,4)
2025	11,50 (7,0–16,0)	2032	6,99 (4,3–9,7)
2026	10,70 (6,6–14,8)	2033	6,51 (4,0–9,0)
2027	9,98 (6,1–13,9)	2034	6,06 (3,7–8,4)
2028	9,29 (5,7–12,9)	2035	5,64 (3,4–7,9)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние 15 лет на территории РФ и Архангельской области отмечаются снижение заболеваемости туберкулезом, смертности от туберкулеза, уменьшение распространенности этой инфекции. К 2021 г. показатели заболеваемости в РФ и Архангельской области снизились до 31,1 и 15,3 на 100 тыс. населения соответственно, причем в Архангельской области заболеваемость в течение многих лет остается ниже уровня показателей по РФ в целом. В то же время заболеваемость туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в этот период имела склонность к росту как в РФ, так и в Архангельской области.

По итогам исследования эпидемиологических особенностей туберкулеза в Архангельской области можно сделать вывод о возможности достижения целевых показателей ликвидации туберкулеза в регионе, но только в том случае, если не произойдут потрясения природного, социального и биологического характера, способные существенно ухудшить эпидемический процесс, а именно: рост числа заболевших сочетанной туберкулезной и ВИЧ-инфекцией в регионе, усугубление ситуации с множественной лекарственной устойчивостью туберкулеза, усиление притока мигрантов.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2021*. URL: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021.

2. Равильоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза — новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких* 2016; 94(11): 7–15, https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15. Raviglione M.C., Korobitsyn A.A. End TB — the new WHO strategy in the sdg era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberkulez i bolezni lëgkih* 2016; 94(11): 7–15, https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15.

3. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких* 2017; 95(6): 9–21, https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2017; 95(6): 9–21, https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21.

4. *Оценка последствий реформирования здравоохранения за последние 10 лет: аналитический обзор по туберкулезу.* Сост. Нечаева О.Б.; ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2018; 13 с. URL: https://old.mednet.ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html. *Otsenka posledstviy reformirovaniya zdravookhraneniya za poslednie 10 let: analiticheskiy obzor po tuberkulezu* [Assessment of the consequences of healthcare reform over the past 10 years: an analytical review on tuberculosis]. Nechaeva O.B. (editor); FGBU Tsentral'nyy NII organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2018; 13 p. URL: https://old.mednet.ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html.

5. Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Ариэль Б.М., Баласанянц Г.С., Вахрушева Д.В., Владимиров А.В., Галкин В.Б., Гринберг Л.М., Журавлев В.Ю., Кравченко М.А., Красноборова С.Ю., Мордык А.В., Петренко Т.И. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза. *Медицинский альянс* 2014; 3: 39–58. Skornyakov S.N., Shul'gina M.V., Ariel' B.M., Balasanyants G.S., Vakhrusheva D.V., Vladimirov A.V., Galkin V.B., Grinberg L.M., Zhuravlev V.Yu., Kravchenko M.A., Krasnoborova S.Yu., Mordyk A.V., Petrenko T.I. Clinical recommendations on tuberculosis etiology diagnosis. *Meditsinskiy al'yans* 2014; 3: 39–58.

6. Вязовая А.А., Елисеев П.И., Герасимова А.А., Соловье-

ва Н.С., Нарвская О.В., Журавлев В.Ю., Мокроусов И.В., Марьяндышев А.О. Молекулярно-генетический анализ Mycobacterium tuberculosis в Архангельской области. *Проблемы медицинской микологии* 2021; 23(2): 68. Vyazovaya A.A., Eliseev P.I., Gerasimova A.A., Solovieva N.S., Narvskaya O.V., Zhuravlev V.Y., Mokrousov I.V., Mariandyshev A.O. Molecular genetic analysis of Mycobacterium tuberculosis in Archangelsk region. *Problemy meditsinskoy mikologii* 2021; 23(2): 68.

7. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Левченко М.В., Собкин А.Л., Эргешов А.Э. Социально-возрастной статус, клиническая картина, эффективность лечения и диспансерное наблюдение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Практическая пульмонология* 2016; 4: 15–23. Mishin V.Yu., Mishina A.V., Levchenko M.V., Sobkin A.L., Ergeshov A.E. Tuberculosis in HIV-infected patients: social status, clinical presentation, treatment efficacy and follow-up care. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2016; 4: 15–23.

8. *Постановление Правительства Российской Федерации от 26.12.2017 № 1640 "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения" (ред. от 10.10.2022). Postanovlenie Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii ot 26.12.2017 No.1640 "Ob utverzhdenii gosudarstvennoy programmy Rossiyskoy Federatsii "Razvitie zdravookhraneniya" (red. ot 10.10.2022).* [Resolution of the Government of the Russian Federation No.1640 of December 26, 2017 "On approval of the state program of the Russian Federation "Development of healthcare" (ed. of 10.10.2022)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.Л. Санников, д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Архангельск;

Е.Г. Даниленко, студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Архангельск;

Д.А. Семерикова, студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Архангельск;

М.А. Баранова, студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Архангельск.

Для контактов: Семерикова Дарья Алексеевна,
e-mail: dariasemeriikova@gmail.com

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА

УДК 616.36–004.7
3.1.18 — внутренние болезни
Поступила 20.11.2022

Е.А. Михайлова[1], Н.С. Лапина[2]

[1]Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород;

[2]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Описан случай поздней диагностики первичного билиарного холангита на стадии декомпенсированного цирроза и, несмотря на это, хороший ответ на патогенетическую терапию урсодезоксихолевой кислотой. Обсуждаются вопросы прогнозирования течения заболевания и показания к трансплантации печени.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит; урсодезоксихолевая кислота.

A CASE OF LATE DIAGNOSIS OF PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS

E.A. Mikhailova[1], N.S. Lapina[2]

[1]National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhny Novgorod;

[2]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

A case of late diagnosis of primary biliary cholangitis at the stage of decompensated cirrhosis and, despite this, a good response to pathogenetic therapy with ursodeoxycholic acid is described. The issues of predicting the course of the disease and indications for liver transplantation are discussed.

Key words: primary biliary cholangitis; ursodeoxycholic acid.

Первичный билиарный холангит (ПБХ) (ранее известный как первичный билиарный цирроз) — это серьезная, редкая патология печени, встречающаяся преимущественно у женщин среднего возраста. Согласно определению Европейского общества по изучению заболеваний печени (EASL, 2017 г.), ПБХ — это аутоиммунное заболевание печени, для которого характерны холестаз, наличие в сыворотке антимитохондриальных (АМА) и/или специфических антинуклеарных антител (АНА), а также гистологическая картина хронического негнойного гранулематозного лимфоцитарного воспаления мелких желчных протоков. ПБХ имеет хроническое течение и часто прогрессирует до терминальной стадии цирроза печени со свойственными ему осложнениями [1, 2].

Общая распространенность и заболеваемость ПБХ широко варьируют в зависимости от географического региона. На основании данных опубликованных исследований регионами с самой высокой распространенностью ПБХ являются Северная Европа и Северная Америка (28,3–46,5 на 100 000 населения) [3]. Намного ниже она в Азиатско-Тихоокеанском регионе — 11,87 на 100 000 населения [4]. За последние годы отмечается увеличение общей распространенности и заболеваемости с незначительным сглаживанием половых различий, что, возможно, связано с достижениями в области стратегии диагностического поиска [5].

Этиология ПБХ остается неизвестной.

К настоящему времени достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза ПБХ благодаря развитию инновационных технологий в молекулярной биологии, иммунологии и генетике [6, 7]. Многочисленные исследования доказали, что при ПБХ за счет нарушения иммунного регулирования, потери иммунологической толерантности к различным митохондриальным антигенам (особенно к компоненту Е2 пируватдегидрогеназного комплекса) происходит образование АМА. Аутоиммунный механизм запускается у генетически предрасположенных лиц в условиях воздействия экологических факторов. Мишенями при ПБХ являются мелкие и средние желчные протоки с прогрессирующим их разрушением и развитием холестаза, что ведет к портальному воспалению и в итоге к циррозу печени. Предполагается участие в этом процессе Т-клеточной цитотоксичности, внутриклеточного взаимодействия между АМА и митохондриальными аутоантигенами, дисбаланса циркулирующих регуляторных и хелперных Т-клеток [8].

Некоторые микробные протеины посредством молекулярной мимикрии становятся подобными Е2-комплексу пируватдегидрогеназы. Поэтому иммунный ответ может быть направлен и против определенных бактерий в стенке желчных протоков с повреждением их эпителиоцитов. Так, *Escherichia coli* (*E. coli*) — основной патоген, вызывающий инфекцию мочевыводящих путей, — скорее всего, приводит к развитию ПБХ у генетически предрасположенных лиц посредством молекулярной мимикрии. PDC-E2 человека (основной митохондриальный антиген) имеет значительную гомологию с PDC-E2 *E. coli*, что может объяснить нарушение толерантности к митохондриальным аутоантигенам и появление АМА [9].

Показано, что инфекции мочевыводящих путей и курение сигарет относятся к наиболее значимым факторам, которые могут быть связаны с развитием ПБХ.

Иммуномодулирующие эффекты курения сигарет включают увеличение провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, IL8 и TNF α), патогенные иммунные ответы Th1 против различных клеточных антигенов, нарушение регуляции гомеостаза Т-клеток. Это согласуется с ПБХ, при котором клетки Th1 являются преобладающими инфильтрирующими лимфоцитами [10].

Клинические симптомы ПБХ включают усталость, кожный зуд, комплекс сухости, дискомфорт в животе, артралгии и боли в костях. Наиболее частыми симптомами являются усталость и зуд, встречающиеся у 85 и 70% пациентов соответственно независимо от тяжести заболевания [11]. По данным литературы, у большинства пациентов патология долгое время течет бессимптомно и диагностируется при случайном обнаружении повышения уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) [12].

Длительно персистирующая слабость, усталость редко становятся причиной обращения к врачу. Кроме того, многие специалисты не связывают ее с манифестацией патологии печени и упускают момент ранней диагностики и раннего начала терапии.

Кожный зуд появляется позже, преимущественно вечером и по ночам, нарушается сон, на коже появляются расчесы. Интермиттирующий характер зуда может возникать за несколько лет до появления синдрома холестаза. Нестерпимый кожный зуд существенно снижает качество жизни пациентов и может привести к тревожно-депрессивным расстройствам, как это наблюдается и при других гастроэнтерологических патологиях [13].

Желтуха — поздний признак ПБХ, она возникает, как правило, через 6 мес — 2 года от момента появления кожного зуда. Помимо этого, данный симптом является неблагоприятным прогностическим фактором [14].

Длительно существующий холестаз ассоциирован с недостатком желчных кислот, обеспечивающих переваривание и всасывание жиров, как следствие может появляться диарея с объемным пенистым стулом, приводящая к потере массы тела. По этой же причине отмечается мальабсорбция жирорастворимых витаминов (A, D, E, K) и кальция, что объясняет сухость кожи, гиперкератоз, ухудшение сумеречного зрения, геморрагический синдром, остеопороз и остеопению с болями в костях и спон-

танными переломами. Изменения кожи также проявляются гиперпигментацией в результате отложения меланина. Холестаз способствует повышению холестерина, и, как следствие, возникают ксантомы и ксантелазмы. Значимых доказательств повышения кардиологического риска при ПБХ не опубликовано.

Появление гепато- и спленомегалии, асцита, отеков, кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, энцефалопатии, телеангиоэктазий, уменьшения мышечной массы проксимальных частей конечностей свидетельствует о трансформации заболевания в цирроз.

При ПБХ могут иметь место и другие аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, целиакия, аутоиммунный гепатит).

Для лабораторной картины ПБХ характерно повышение уровня ЩФ в сыворотке, сопровождающееся дуктопенией. Другая серологическая особенность ПБХ — повышение концентрации иммуноглобулинов, особенно IgM, обусловленное эпигенетическими изменениями. Возможно повышение уровня трансаминаз, отражающее воспаление и некроз печеночной паренхимы, особенно в сочетании с подъемом уровня IgG. Уровень гамма-глутамилтранспептидазы (γ-ГГТ) может повыситься раньше, чем ЩФ. Гипербилирубинемия появляется при прогрессировании ПБХ. Сопутствующие гипербилирубинемии тромбоцитопения, гипоальбуминемия и повышение международного нормализованного отношения свидетельствуют о развитии клинически значимого цирроза [10].

Для ПБХ патогномонична АМА-серопозитивность в отношении Е2-субъединицы пируватдегидрогеназного комплекса, которая наблюдается более чем в 90% случаев. АМА-серопозитивность точно указывает на ПБХ при не объяснимом ничем другим холестазе, но не при нормальных биохимических показателях функции печени. В последнем случае ПБХ в ближайшие 5 лет развивается только у 1 из 6 АМА-серопозитивных лиц.

АНА обнаруживаются приблизительно у 30% больных ПБХ. Некоторые АНА высокоспецифичны для ПБХ (>95%).

ПБХ не вызывает изменений печени, поддающихся визуализации. УЗИ органов брюшной полости при подозрении на ПБХ необходимо, чтобы исключить внепеченочную этиологию холестаза, новообразования печени, а также выявить признаки далеко зашедшего поражения — цирроз, портальную гипертензию, спленомегалию, асцит. При ПБХ часто наблюдается увеличение лимфоузлов ворот печени.

Гистологическая картина ПБХ — хроническое негнойное воспаление вокруг внутридольковых и септальных желчных протоков, разрушающее их. Оно обнаруживается уже в начальных стадиях заболевания. Воспалительные инфильтраты представлены Т-лимфоцитами с небольшой примесью В-лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов. Иногда наблюдаются эпителиоидные гранулемы. Прогрессирующее поражение желчных протоков приводит к дуктопении, воспалению и отложению коллагена.

Учитывая высокую специфичность серологических маркеров, биопсия для подтверждения диагноза ПБХ необязательна. Необходимость в ней возникает только при отсутствии специфичных для ПБХ антител или при подозрении на сопутствующий аутоиммунный гепатит либо неалкогольный стеатогепатит, в некоторых случаях — при наличии системных или внепеченочных сопутствующих заболеваний.

Ввиду отсутствия установленных этиологических факторов развития ПБХ назначается патогенетическая терапия урсодезоксихолевой кислотой (УДХК), целью при этом является замедление прогрессирования заболевания. УДХК обладает холеретическим, антиапоптотическим, антифибротическим и иммуномодулирующим действием. Препарат назначается в дозировке 13–15 мг/кг на длительный срок. Положительная клинико-биохимическая динамика говорит об эффективности препарата. Полный биохимический ответ достигается, как правило, через 3–5 лет терапии.

Когда положительный эффект отсутствует, лечение продолжают УДХК в комбинации с обетихолевой кислотой (первоначальная доза 5 мг; титрация дозы до 10 мг в соответствии с переносимостью на протяжении 6 мес) при отсутствии прогрессирующего цирроза печени.

Безафибраты можно рассматривать как альтернативу у пациентов с ПБХ и неадекватным ответом на урсодезоксихолевую кислоту, хотя применение фибратов не рекомендуется в случаях декомпенсированного заболевания.

При ПБХ с характерными для аутоиммунного гепатита чертами благоприятное действие оказывает дополняющая УДХК иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды, азатиоприн).

Лечение холестатического зуда проводят секвестрантами желчных кислот или рифампицином, обсуждается возможность использования налтрексона, сертралина. Однако эти лекарственные средства плохо переносятся пациентами и имеют побочные эффекты.

Для лечения повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени, в частности ПБХ, используют адеметионин как один из наиболее перспективных препаратов, который оказывает существенное положительное влияние на состояние больных. При этом следует исключить альтернативные причины утомляемости, в частности анемию, гипотиреоз, расстройства сна.

Также проводится лечение остеопении, остеопороза с использованием препаратов кальция, витами-

на Д, при необходимости бифосфонатов. Восполняется дефицит жирорастворимых витаминов.

При развитии цирроза проводится симптоматическая терапия, пациенты нуждаются в трансплантации печени [1, 2].

Трансплантация печени показана больным с уровнем билирубина выше 150 мкмоль/л, со снижением протромбинового индекса (ПТИ) ниже 30%, с нарастающей печеночной энцефалопатией, резистентным асцитом. Для прогноза течения цирроза можно использовать модель клиники Мейо:

возраст * 0,04 + 0,87 ln (уровень билирубина сыворотки) — 2,53 ln (уровень альбумина сыворотки) + 2,38 ln (протромбиновое время) + 0,86 (при наличии отеков). Оптимальным показанием для трансплантации печени считается индекс Мейо 5,9–7,8 [15].

Также разработаны прогностические модели выживаемости больных с ПБХ, основанные на изменении лабораторных показателей на фоне лечения УДХК.

Модель GLOBE показывает выживаемость без трансплантации и включает оценку билирубина, альбумина, ЩФ, тромбоцитов после 1 года лечения УДХК, а также возраст на момент начала терапии (онлайн калькулятор: https://www.globalpbc.com/globe). Пациенты с оценкой выше 0,30 имеют более короткую выживаемость без трансплантации [16].

Модель UK-PBC отражает риск трансплантации печени или смерти, связанной с печенью, через 5, 10 или 15 лет в зависимости от уровня ЩФ, аминотрансферазы и билирубина после 12 мес терапии [17].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

***

Больная О., 51 года, обратилась за консультацией ко врачу в сентябре 2022 г. На момент осмотра предъявляла жалобы на выраженную слабость, кожный зуд, спонтанное образование «синячков» на теле и желтуху.

Из анамнеза заболевания установлено, что в течение последних 5 лет пациентка отмечала слабость, снижение работоспособности, быструю утомляемость. Наследственность по заболеваниям печени не отягощена. Впервые обратилась к врачу в январе 2022 г. с жалобами на выраженную слабость, носовые кровотечения, головную боль, повышение артериального давления до 160/100 мм рт.ст. Была госпитализирована с диагнозом «Гипертоническая болезнь 2-й степени, риск 3, гипертонический криз, узловой зоб, эутиреоз».

При обследовании в стационаре в общем анализе крови (ОАК) были выявлены небольшая тромбоцитопения и увеличение СОЭ (Hb 126 г/л, эритроциты 3,6×10^{12}/л, тромбоциты 131×10^{9}/л, лейкоциты 5,7×10^{9}/л, Ne 58%, Lym 27%, Mon 10%, Eos 5%, СОЭ 40 мм/ч).

В биохимическом анализе крови были обнаружены повышение АсАТ до 2 норм и гиперхолестеринемия (билирубин 19,5 мкмоль/л, АсАТ 64 Ед/л, АлАТ 22 Ед/л, мочевина 6,7 ммоль/л, холестерин 7,4 ммоль/л, ТТГ 2,2 мкЕд/мл, Т4св. 14,2 пмоль/л, RW, ВИЧ — отрицательно).

В общем анализе мочи (ОАМ) — лейкоцитурия, незначительные микрогематурия, протеинурия (уд. вес 1025, лейкоциты 10–15 в поле зрения, эритроциты 5–8 в поле зрения, белок 0,24 г/л).

Данные УЗИ органов брюшной полости и почек: размеры печени 11,7×8,0 см, косой вертикальный размер (КВР) 15,4 см, эхогенность повышена, структура однородная, сосудистый рисунок обеднен. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Портальная вена 11 мм. Желчный пузырь 5,4×2,5 см, стенка 0,3 см, ровная, холедох 3 мм. Селезенка 11,3×4,5 см, площадь 48 $см^2$. Почки и чашечно-лоханочный комплекс без патологии.

После завершения курса лечения (гипотензивные средства, ноотропы) состояние улучшилось, кровотечения прекратились, но слабость сохранялась в течение всего времени. Следует отметить, что не были оценены в комплексе такие признаки, как продолжительная выраженная слабость, умеренные изменения лабораторных проб — тромбоцитопения, повышение АсАТ и СОЭ, изменения структуры печени по данным УЗИ органов брюшной полости. В связи с этим дальнейшее обследование для выяснения причин нарушений в печени не было назначено, носовые кровотечения расценили исключительно как проявления гипертонической болезни.

Ухудшение наступило в августе 2022 г., когда после отдыха на море слабость усилилась, появились тремор рук, рассеянность, желтуха, кожный зуд и синяки на теле, по поводу чего пациентка вновь обратилась к врачу.

На амбулаторном этапе обследования при осмотре — общее состояние средней тяжести. Контактна, ориентирована в месте и времени. Кожные покровы смуглые, с усилением пигментации на руках и спине. Имеется желтуха кожи и слизистых. На коже верхних и нижних конечностей множественные экхимозы, следы расчесов, в том числе и на туловище. В зоне декольте единичные телеангиоэктазии. Легкая пальмарная эритема. Небольшие ксантелазмы на веках. Со стороны сердечно-сосудистой системы и легких патологии не выявлено. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. При пальпации печень выступает на 5 см из-под края реберной дуги, край плотной консистенции, безболезненный. Размеры печени по Курлову 19×15×9 см. Пальпируется увеличенная селезенка (+3 см, край плотный). Перкуторно асцит не определяется. Пастозность голеней. Тест связи чисел выполняет за 45 с.

При лабораторном обследовании в ОАК выявлены анемия 1-й степени, увеличение СОЭ (Hb 105 г/л, эритроциты 2,72×10^{12}/л, тромбоциты 161×10^{9}/л, лейкоциты 9,55×10^{9}/л, Ne 75,5%, Lym 13,4%, Mon 11,1%, СОЭ 82 мм/ч).

Маркеры гепатитов В и С отрицательны.

Данные биохимического анализа крови: билирубин 89,7 мкмоль/л, прямой 72,8 мкмоль/л, АсАТ 126 Ед/л, АлАТ 123,1 Ед/л, ЩФ 242,9 Ед/л, гамма-глютамилтранспептидаза (γ-ГТП) 668,6 Ед/л, мочевина 6,27 ммоль/л, креатинин 83,5 мкмоль/л. Таким образом, в биохимическом анализе крови обнаружены холестаз (ЩФ 7 норм, γ-ГТП 17 норм, общий билирубин 4 нормы за счет связанной фракции) и цитолиз (АлАТ 4 нормы, АсАТ 4 нормы).

В ОАМ сохраняются лейкоцитурия, небольшие микрогематурия, протеинурия, бактериурия (уд. вес 1007, лейкоциты в большом количестве, эритроциты 5–8 в поле зрения, белок 0,3 г/л, бактерии +).

УЗИ органов брюшной полости и почек: размеры печени 160×82 мм, контуры мелкобугристые, эхогенность повышена, структура неоднородная, сосудистый рисунок обеднен. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Очаговых образований не выявлено. Портальная вена 13,8 мм. Желчный пузырь нормальных размеров, стенка до 6 мм, слоистой структуры, холедох до 5 мм. Селезенка 111×64 см, площадь 67 $см^2$, умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости. Почки и чашечно-лоханочный комплекс без отклонений от нормы.

Пациентка направлена в стационар с предварительным диагнозом «Первичный билиарный холангит на стадии цирроза печени, класс С по Чайлд-Пью, портальная гипертензия, асцит 1-й ст., спленомегалия с явлениями гиперспленизма, латентная энцефалопатия. Инфекция мочевых путей».

Данные стационарного обследования: в ОАК усугубилась анемия до 2-й степени, тромбоцитопения, сохранилось увеличение СОЭ (Hb 97 г/л, эритроциты 6,16×10^{12}/л, тромбоциты 91×10^{9}/л, лейкоциты 6,1×10^{9}/л, Ne 61%, Lym 26%, Mon 11%, Eos 2%, СОЭ 35 мм/ч).

Биохимические исследования: билирубин 72 мкмоль/л, прямой 44 мкмоль/л, АсАТ 116 Ед/л, АлАт 240 Ед/л, мочевина 3,3 ммоль/л, креатинин 63,5 мкмоль/л, альбумин сыворотки 26 г/л, протромбиновое время 20,6 с, альфафетопротеин 5,5 МЕ/мл, АМА 1/80. Таким образом, в биохимическом анализе крови сохранились холестаз (билирубин 3 нормы за счет связанной фракции) и умеренный цитолиз (АсАТ 4 нормы, АлАТ 7 норм), также выявлены гипоальбуминемия, удлинение протромбинового времени, обнаружены АМА в диагностическом титре.

При фиброгастродуоденоскопии варикозного расширения вен пищевода не выявлено.

По результатам фиброэластографии печени упругость тканей печени составляет 18,97 кПа, что соответствует F4-стадии фиброза по шкале «Метавир».

В ОАМ в динамике сохранились лейкоцитурия, небольшие микрогематурия, протеинурия, бактериурия (уд. вес 1009, лейкоцитов большое количество, эритроциты 4–6 в поле зрения, белок 0,32 г/л, бактерии ++). При посеве мочи на флору выделена E. coli 10^{3} КОЕ/мл.

Таким образом, мы видим классический случай билиарного холангита на стадии развернутой картины декомпенсированного цирроза печени с портальной гипертензией и печеночной энцефалопатией. Заболевание протекает в сочетании с инфекцией мочевыводящих путей.

Наличие АМА в диагностическом титре, клинический и биохимический холестаз позволили поставить диагноз первичного билиарного холангита данной пациентке без биопсии печени и морфологического исследования.

Пациентке проведено лечение: УДХК, орнитин, адеметионин, спиронолактон, этамзилат, лактулоза, санация мочевых путей — с положительной динамикой. Наблюдается амбулаторно. В динамике отмечено повышение уровня α-фетопротеина до 7,5 МЕ/мл.

Дальнейшая динамика биохимических и общеклинических показателей представлена на рисунках 1–3. Отмеченная динамика говорит о хорошем ответе на терапию УДХК.

В настоящее время в течение 3 мес пациентка получает лечение УДХК в дозе 1000 мг в сутки (15 мг/кг), лактулозу, спиронолактон, этамзилат, курсовую терапию адеметионином, L-орнитином. Отмечает незначительную слабость, зуд кожи уменьшился, непостоянный, геморрагический синдром отсутствует. Показатели билирубина, АсАТ, АлАТ в норме. Сохраняются анемия и тромбоцитопения.

В плане — контроль биохимических показателей, проведение компьютерной томографии печени с контрастом в связи с ростом а-фетопротеина. Вопрос о пересадке печени будет решаться с учетом клинико-лабораторных данных. Расчет прогноза показал ожидаемую выживаемость в пределах семи лет (значение индекса Мейо — 4,73), что означает, что в настоящее время трансплантация не требуется.

***

Таким образом, первичный билиарный холангит следует заподозрить у пациентов (преимущественно женщин среднего возраста) с повышением щелочной фосфатазы и/или γ-ГТП, возможно, с повышением конъюгированного билирубина и IgM. Эти отклонения могут сочетаться или не сочетаться с такими

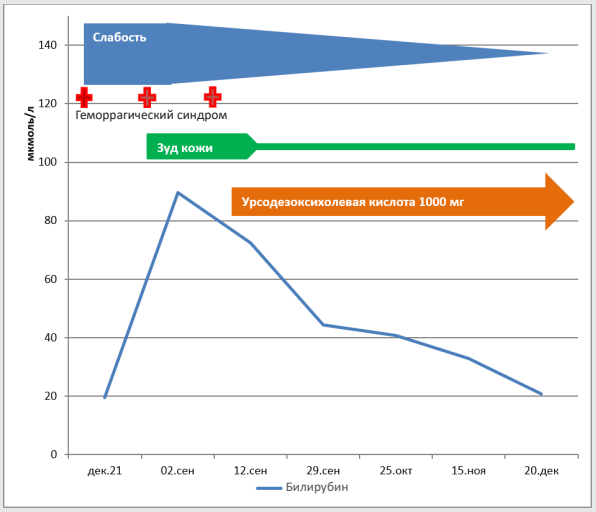


Рис. 1. Динамика показателей билирубина и клинических проявлений у пациентки О.

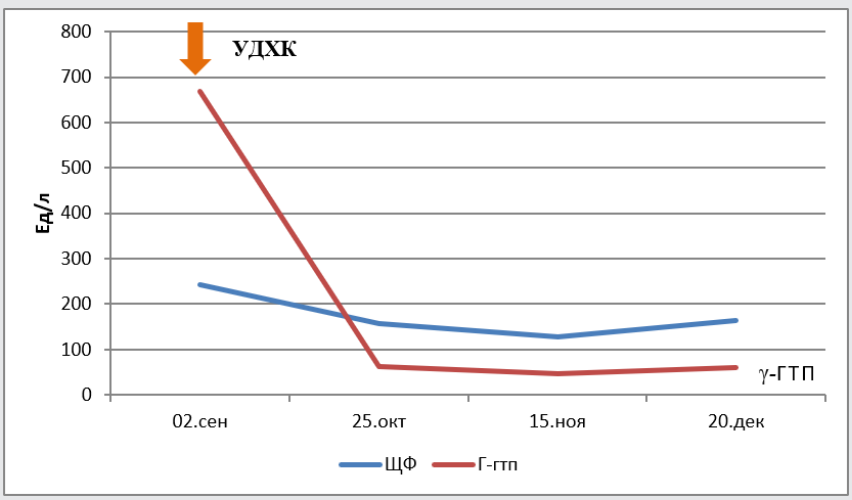


Рис. 2. Динамика показателей γ-ГТП и щелочной фосфатазы у пациентки О.

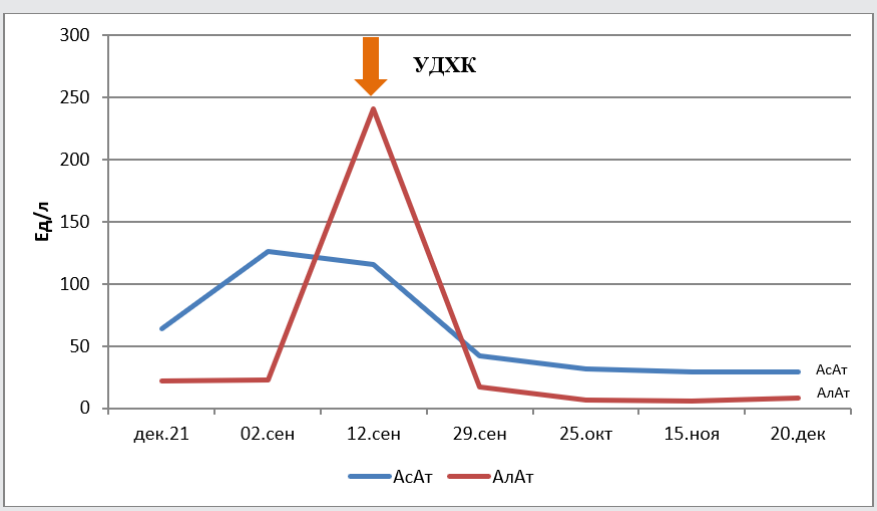


Рис. 3. Динамика показателей АсАТ и АлАТ у пациентки О.

проявлениями, как утомляемость, зуд, синдром сухости, артралгия. АлАТ и АсАТ могут быть повышены, что указывает на воспаление паренхимы печени. Первоначальная оценка таких пациентов должна основываться на анамнезе, физикальном осмотре, лабораторных исследованиях и УЗИ брюшной полости. В анамнезе следует тщательно исключать воздействие лекарств и выявлять наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний у пациента и его семьи (чаще всего заболевания щитовидной железы, целиакия, болезнь Шегрена и склеродермия). Физикальное обследование нужно использовать для скрининга гепатомегалии, спленомегалии и внепеченочных признаков прогрессирующего заболевания печени (ксантелазмы, телеангиоэктазии, пальмарная эритема, геморрагии, желтуха, асцит, отеки). Лабораторные исследования должны исключать распространенные причины заболеваний печени (например вирусные, метаболические, генетические), а также включать развернутые печеночные пробы (ЩФ, трансаминазы, γ-ГТП, альбумин, холестерин, коагулограмму), общий анализ крови, мочи. Серологический скрининг на антимитохондриальные антитела и ПБХ-специфические антинуклеарные антитела иммунофлюоресцентными методами показан при любом холестазе неясной этиологии. УЗИ (при необходимости магнитнорезонансную холангиопанкреатографию) следует использовать для исключения внутри- и внепеченочного холестаза, новообразований печени. Надежный диагноз ПБХ может быть установлен на основании повышенного уровня ЩФ и наличия специфических для заболевания аутоантител (чаще всего АМА с титром более 1:40) у взрослых пациентов с холестазом и отсутствием вероятности альтернативного системного заболевания. Биопсия печени должна быть рассмотрена, если отсутствуют специфические для аутоиммунного холангита аутоантитела или в случае подозрения на аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит, при наличии системных или внепеченочных сопутствующих заболеваний.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines. The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67(1): 145–172, https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022.

2. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2022; 75(4): 1012–1013, https://doi.org/10.1002/hep.32117.

3. Gazda J., Drazilova S., Janicko M., Jarcuska P. The epidemiology of primary biliary cholangitis in European countries: a systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021; 2021: 9151525, https://doi.org/10.1155/2021/9151525.

4. Zeng N., Duan W., Chen S., Wu S., Ma H., Ou X., You H., Kong Y., Jia J. Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2019; 13(6): 788–799, https://doi.org/10.1007/s12072–019–09984-x.

5. Colapietro F., Bertazzoni A., Lleo A. Contemporary epidemiology of primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis* 2022; 26(4): 555–570, https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.06.001.

6. Gulamhusein A.F., Hirschfield G.M. Pathophysiology of primary biliary cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 34/35: 17–25, https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.05.012.

7. Tanaka A., Leung P.S.C., Gershwin M.E. Evolution of our understanding of PBC. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 34/35: 3–9, https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.05.008.

8. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clin Mol Hepatol* 2021; 27(1): 1–21, https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0028.

9. Tanaka A., Leung P.S.C., Gershwin M.E. Pathogen infections and primary biliary cholangitis. *Clin Exp Immunol* 2019; 195(1): 25–34, https://doi.org/10.1111/cei.13198.

10. Juran B.D., Lazaridis K.N. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34(3): 265–272, https://doi.org/10.1055/s-0034–1383726.

11. Martin M.L., Stassek L., Blum S.I., Joshi A.V., Jones D. Development and adaptation of patient-reported outcome measures for patients who experience itch associated with primary biliary cholangitis. *J Patient Rep Outcomes* 2019; 3(1): 2, https://doi.org/10.1186/s41687–018–0090–1.

12. Pares A. Primary biliary cholangitis. *Med Clin (Barc)* 2018; 151(6): 242–249, https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.12.021.

13. Лапина Н.С. *Качество жизни и тревожно-депрессивные состояния у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью*. Автореф. дис. … канд. мед. наук. Н. Новгород; 2009; 25 с. Lapina N.S. *Kachestvo zhizni i trevozhno-depressivnye sostoyaniya u bol'nykh gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezn'yu*. Avtoref. dis. … kand. med. nauk [Quality of life and anxiety-depressive states in patients with gastroesophageal reflux disease. PhD Thesis]. Nizhniy Novgorod; 2009; 25 p.

14. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. *Синдром желтухи в клинической практике*. М; 2017; 48 с. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Bektemirova L.G. *Sindrom zheltukhi v klinicheskoy praktike* [Jaundice syndrome in clinical practice]. Moscow; 2017; 48 p.

15. Dickson E.R., Grambsch P.M., Fleming T.R., Fisher L.D., Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10(1): 1–7, https://doi.org/10.1002/hep.1840100102.

16. Lammers W.J., Hirschfield G.M., Corpechot C., Nevens F., Lindor K.D., Janssen H.L., Floreani A., Ponsioen C.Y., Mayo M.J., Invernizzi P., Battezzati P.M., Pares A., Burroughs A.K., Mason A.L., Kowdley K.V., Kumagi T., Harms M.H., Trivedi P.J., Poupon R., Cheung A., Lleo A., Caballeria L., Hansen B.E., van Buuren H.R.; Global PBC Study Group. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with

primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 2015; 149(7): 1804–1812.e4, https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.061.

17. Carbone M., Sharp S.J., Flack S., Paximadas D., Spiess K., Adgey C., Griffiths L., Lim R., Trembling P., Williamson K., Wareham N.J., Aldersley M., Bathgate A., Burroughs A.K., Heneghan M.A., Neuberger J.M., Thorburn D., Hirschfield G.M., Cordell H.J., Alexander G.J., Jones D.E., Sandford R.N., Mells G.F.; UK-PBC Consortium. The UK-PBC risk scores: derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2016; 63(3): 930–950, https://doi.org/10.1002/hep.28017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.А. Михайлова, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины «Национального исследовательского государственного университета им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

Н.С. Лапина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Михайлова Елена Александровна,
e-mail: mikhailova_ea@ibbm.unn.ru

ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ПОДКОЖНЫЙ НОДУЛЕЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

УДК 616–039.53
3.1.18 — внутренние болезни
Поступила 15.12.2022

Е.М. Яшина[1], М.Ю. Родина[2]

[1]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

[2]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Описан необычный случай прогрессирующего ревматоидного нодулеза у 65-летней женщины с множественными подкожными узелками на кистях, подошвенной стороне стоп, которые вызывали боль при ходьбе. Нодулез начался на фоне применения метотрексата и обострился при лечении лефлуномидом. Поскольку верификация подкожных узлов при ревматоидном артрите может быть сложной, дифференциальную диагностику следует проводить с учетом активности заболевания, используемых лекарственных препаратов и результатов обследования.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ревматоидные узлы; метотрексат; лефлуномид; подкожный нодулез.

ACCELERATED SUBCUTANEOUS NODULOSIS IN PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

E.M. Yashina[1], M.Y. Rodina[2]

[1]National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhni Novgorod;

[2]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

We describe an unusual case of accelerated rheumatoid nodulosis in a 65-year-old female patient presenting multiple subcutaneous nodules on the hands and soles of the feet caused pain while walking. Nodulosis started against the background of the use of methotrexate and aggravated during the treatment with leflunomide. Because verification of subcutaneous nodules in rheumatoid arthritis can be difficult, differential diagnosis should be made based on disease activity, drugs used, and examination findings.

Key words: rheumatoid arthritis; rheumatoid nodules; methotrexate; leflunomide; accelerated subcutaneous nodules.

Основу клинических проявлений ревматоидного артрита (РА) составляет поражение суставов, однако зачастую большую роль играют внесуставные проявления. Они же в той или иной степени определяют прогноз и тяжесть заболевания.

В формировании внесуставных проявлений участвуют различные механизмы. В первую очередь это системные проявления РА, обусловленные аутоиммунным системным воспалением. Такие пациенты, как правило, имеют более высокий уровень ревматоидного фактора (РФ), антиядерных антител и антител к цитруллинированным белкам, генетическую предрасположенность. В патогенезе системных проявлений РА большое значение имеют васкулит и связанные с ним микроциркуляторные нарушения, а также повреждение тканей сенсибилизированными лимфоцитами и иммунными комплексами [1].

К наиболее распространенным органонеспецифичным системным проявлениям РА относятся ревматоидные узелки (РУ). Они встречаются примерно у 20% больных с серопозитивным РА и ассоциированы с худшим прогнозом, более высокой активностью заболевания и прогрессированием деструктивных изменений в суставах [2].

РУ обычно появляются через 3–5 лет от начала заболевания. Наиболее часто локализуются под кожей, преимущественно в области локтевых суставов (наружная поверхность локтевого отростка). Реже их можно обнаружить на пальцах (по ходу сухожилий или над разгибательными поверхностями суставов) или на волосистой части головы в области затылка, в районе ахилловых сухожилий или крестца. В настоящее время исследования четко не указывают на конкретную причину появления РУ и почему именно они развиваются у одних пациентов, а не у других. Учитывая, что РУ обычно образуются на разгибательных суставах, это может быть результатом многократного давления на пораженные суставы. У пациентов, прикованных к постели, РУ иногда наблюдаются на тыльной стороне локтей, ног, бедер и крестца. Есть даже сообщения о случаях появления этих узелков на задней поверхности волосистой части головы. Все это точки давления у лежачих пациентов и, возможно, причина образования РУ. Некоторые пациенты сообщают об уменьшении размера узелков или их исчезновении с течением времени.

Довольно редко, но встречаются РУ во внутренних органах. Образования, формирующиеся в легких, часто бессимптомны и выявляются случайно при рентгенологическом исследовании грудной клетки. У некоторых больных они могут вскрываться в просвет бронха или в плевральную полость. Вскрытие узла в просвет бронха сопровождается кровохарканьем, а если узел вскрывается в плевральную полость, то возникает пневмоторакс [3]. Очень редко РУ обнаруживаются в миокарде, перикарде и на клапанах, также достаточно редкая локализация РУ в сетчатке, на голосовых связках, в желчном пузыре [4]. Для уточнения характера образования во внутренних органах чаще всего требуется гистологическое исследование.

Подкожные РУ можно достаточно надежно идентифицировать при осмотре больного. Как правило, образования достаточно плотные, безболезненные, не сопровождаются изменениями кожи над ними, нет спаянности с подлежащими тканями. В большинстве случаев локализация узлов, их размер, пальпаторные данные, другие особенности клиники у пациента, а именно характеристика суставного синдрома, лабораторные и инструментальные исследования, позволяют поставить диагноз, не прибегая к биопсии образований.

Однако на практике встречаются и не совсем типичные случаи, при которых окончательный результат понятен только по результатам гистологического исследования. Так, в зарубежных источниках описаны случаи обнаружения в биоптате узла отложения кристаллов холестерина, в том числе у пациента с достоверным ревматоидным артритом [5]. В 2013 г. Е.В. Лопарева с соавт. описали клинический случай пациентки с дислипидемией и суставным синдромом, который изначально трактовали как РА. Однако в результате комплексного, в том числе гистологического, обследования был поставлен диагноз гиперлипопротеинемического артрита в сочетании с гиперлипидемией II типа и распространенным атеросклерозом артерий. Подкожные узлы при этом верифицированы как множественный фиброзный нодулез мягких тканей, возникший, по-видимому, вследствие реакции на отложение холестерина [6].

Довольно часто диагностические сложности могут возникать при определении генеза подкожных узлов у пациентов, которым проводится дифференциальная диагностика между подагрой и РА. В некоторых случаях множественное поражение суставов с вовлечением мелких суставов кистей наблюдается даже в течение первого года подагры, симулируя РА. При хроническом течении подагры в процесс также нередко вовлекаются мелкие суставы кистей, особенно у женщин, а артрит приобретает полиартикулярное течение [7]. Причем если при РА узлы обычно возникают уже при наличии суставного синдрома, то тофусы довольно часто образуются у пациентов и без поражения суставов. Наличие у больных ревматическими заболеваниями, в том числе РА, нарушения обмена мочевой кислоты — не редкость. При этом считается, что сочетание двух болезней — РА и подагры — казуистика, так как ревматоидная синовиальная жидкость ингибирует кристаллообразование [8]. В то же время высокий уровень гиперурикемии может оказать иммуносупрессивное влияние на ревматоидный

процесс, РФ у этих пациентов обычно снижен. Однако в литературе описано около 40 случаев сочетания РА и подагры, где основанием для постановки диагнозов стало выявление диагностических признаков обоих заболеваний: кристаллов моноурата натрия и РУ.

Представляем описание клинического наблюдения пациентки с РА и гиперурикемией в сочетании с множественными подкожными узлами, что явилось предметом размышления над диагнозом и выбором тактики лечения.

***

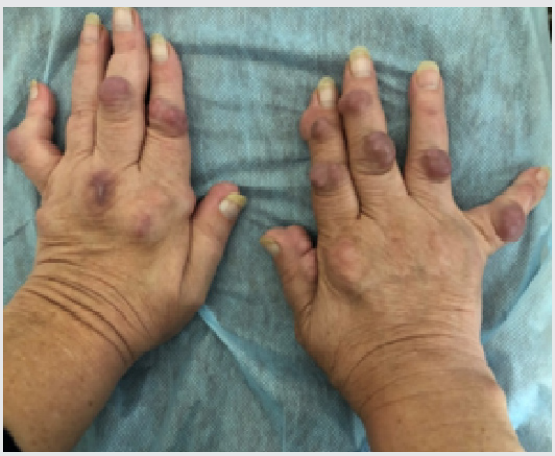
Больная К., 65 лет, наблюдается около 20 лет по поводу серопозитивного РА. В дебюте типичный симметричный артрит мелких суставов стоп и кистей, сопровождающийся продолжительной утренней скованностью, в связи с чем диагноз сомнений не вызывал и была начата терапия метотрексатом 10 мг внутримышечно, в последующем 15 мг в неделю. На фоне лечения довольно быстро достигнута ремиссия — не было болей в суставах, утренней скованности, потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВС). Обращалась в ревматологический центр раз в год с нерезким сезонным обострением, который купировали внутрисуставным введением дипроспана и использованием НПВП.

При плановом осмотре через 8 лет впервые было отмечено появление подкожных узлов в области локтевых суставов (расценены как РУ). Тогда же впервые выявлен повышенный уровень мочевой кислоты, до 504 ммоль/л, по УЗИ почек — единичные конкременты с обеих сторон, в связи с чем к лечению добавлен аллопуринол 100 мг в день. Через 2 года случилось обострение суставного синдрома — синовит правого коленного сустава, умеренной лабораторной активности (СРБ 96 мг/л, СОЭ 28 мм/ч). При осмотре обратили на себя внимание новые узелки на разгибательной поверхности II, III пальцев правой кисти, в области правой пятки. Была госпитализирована в стационар. В анализах РФ 768 ЕД/л, в синовиальной жидкости РФ 384 ЕД/л, кристаллы не обнаружены. В стационаре выполнено физиолечение, локальное введение бетаметазона в правый коленный сустав. В терапии оставлен метотрексат 15 мг в неделю. В последующем несколько лет у ревматолога не наблюдалась. В 2017 г. обратилась в ревмоцентр с рецидивом синовита правого коленного сустава, воспалением лучезапястных суставов. При осмотре отмечено увеличение количества подкожных узлов на верхних и нижних конечностях. Узлы располагались над разгибательной поверхностью суставов кистей, локтевых суставов, увеличилось их количество на стопах. В анализах СРБ 96 мг/л, анти/MCV 452, СОЭ 54 мм/ч, РФ 384 ЕД/л, мочевая кислота 320 мкмоль/л. Введен бетаметазон в правый коленный сустав, продолжена терапия метотрексатом 15 мг в неделю, к лечению добавлен лефлуномид (арава 20 мг в день). На фоне комбинированной базисной терапии достигнуто значительное улучшение со стороны суставов — не рецидивируют синовиты, снизилась лабораторная активность. В последующем переведена на монотерапию аравой, метотрексат отменен.

В течение 5 лет до настоящего времени пациентка продолжает прием аравы 20 мг в день, аллопуринола 100 мг в день. Боли в суставах отсутствуют, синовитов, утренней скованности нет, НПВС не использует, СОЭ и СРБ в пределах нормы. Кроме этого, не прогрессирует рентгенологическая картина — отмечаются кистовидные просветления в лучезапястных суставах, единичные эрозии, что соответствует II ст. РА.

При этом на первый план выходит множественный подкожный нодулез. Продолжают увеличиваться количество и размеры РУ на верхних и нижних конечностях — подошвы стоп, седалищные бугры, разгибательная поверхность суставов кистей (см. рисунок). Локализация РУ в данном случае уже не только является косметическим дефектом, но и серьезно отражается на качестве жизни пациентки — затруднены ходьба, подбор обуви, пациентка не может сидеть.

С целью уточнения генеза узлов выполнена их биопсия. Гистологически выявлена зрелая соединительная ткань с наличием очагов фибриноидного некроза, окруженных демаркационной воспалительной линией из лимфоцитов и гистиоцитов. Последние местами расположены в виде частокола. Встречаются многоядерные клетки. Заключение: ревматоидный узел.



Ревматоидные узлы на кистях

Таким образом, гистологическое исследование подтверждает наличие множественных РУ у пациентки с достоверным РА и гиперурикемией в анамнезе. При обследовании (компьютерная томография легких, эхокардиография) признаков РУ во внутренних органах не выявлено.

***

Обычно даже при явной клинике РА подкожные РУ не требуют какой-либо специфической терапии. Активное лечение бывает необходимо, когда узелки значительно нарушают функцию органа или когда происходит ущемление нерва, отмечается ограничение движений в суставе из-за РУ, имеются признаки язвенного дефекта, инфицирования РУ. По данным литературы, для уменьшения размера узелков могут быть использованы медленно действующие болезнь-модифицирующие лекарственные средства (DMARD), а также другие противовоспалительные препараты, такие как колхицин, гидроксихлорохин или D-пеницилламин; могут быть выполнены локальные инъекции глюкокортикостероидов и хирургическое удаление. При этом нередки случаи, когда после лечения или удаления РУ они снова появлялись.

В данном клиническом случае имеют место стабилизация суставного синдрома и отсутствие лабораторной активности на фоне приема лефлуномида, но при этом количество узлов постоянно увеличивается и нарушает качество жизни пациентки, функцию стопы. Следует отметить, что клинический опыт и данные литературы указывают на то, что использование базисных противовоспалительных препаратов первой линии — метотрексата и лефлуномида — может способствовать росту РУ [9, 10]. Возможный механизм образования РУ на фоне метотрексата заключается в том, что во внесуставной ткани препарат может увеличивать высвобождение аденозина из инфильтрирующих моноцитов, и этот секретируемый аденозин способен усиливать образование узелков путем лигирования рецепторов аденозина А1 на макрофагах у восприимчивых пациентов [11, 12].

Кроме этого, в 1988 г. Куре и соавт. были описаны 24 случая доброкачественного варианта течения РА, который характеризовался наличием подкожных РУ с рецидивирующими болями в суставах, но без выраженного синовита. Тогда же был введен термин «ревматоидный нодулез» и предложено четыре критерия для постановки диагноза: 1) множественные подкожные РУ, подтвержденные биопсией, 2) повторяющиеся симптомы со стороны суставов с минимальными клиническими проявлениями и/или рентгенологическими изменениями, 3) доброкачественное клиническое течение и 4) отсутствие или умеренные системные проявления РА [13, 14].

Описанный клинический случай удовлетворяет всем 4 критериям и может рассматриваться как ревматоидный нодулез. При этом также не исключено, что росту РУ способствовало применение сначала метотрексата, а затем лефлуномида. Данный вывод послужил поводом к размышлению над сменой базисной терапии и возможным подключением биологических препаратов.

До сих пор не было опубликовано обзорных статей о возможном воздействии генно-инженерных биологических препаратов на РУ, однако в литературе встречается несколько сообщений о случаях, предполагающих, что такие узлы могут развиться во время лечения анти-ФНО α, в первую очередь адалимумабом, инфликсимабом или этанерцептом [15, 16].

Attila Kovács с соавт. в 2014 г. описала клинический случай появления увеличенных подвздошных лимфатических узлов и множественных РУ в легких, что подтверждено гистологически, на фоне 6-месячного лечения голимумабом [17]. После уточнения характера образований в легких пациент был переведен на тоцилизумаб, и уже через месяц лечения этим препаратом отмечался регресс РУ с формированием на этом месте участков фиброза. Подобный эффект тоцилизумаба в отношении РУ в легких описан M. Andres и соавт. в 2012 г. [18]. Однако в 2018 г. описана серия случаев образования подкожных РУ у пациентов с РА в процессе лечения тем же препаратом [19].

Длительные когортные исследования пациентов с РА в округе Олмстед, штат Миннесота, показывают, что общая частота РУ оставалась неизменной в период с 1985–1994 по 1995–2007 гг., несмотря на внедрение генно-инженерной биологической терапии [20]. При этом многочисленные данные свидетельствуют, что РУ регрессируют при лечении сульфасалазином, тоцилизумабом или ритуксимабом.

Таким образом, в литературе нет четких рекомендаций по ведению пациентов с прогрессирующим ревматоидным нодулезом. Все авторы сходятся во мнении в необходимости отмены той терапии, на фоне которой отмечен подобный феномен.

Опираясь на данные литературы, в том числе зарубежный опыт, решено перевести пациентку на ингибитор интерлейкина-6 олокизумаб 64 мг. Препарат вводится подкожно 1 раз в месяц. Выполнено три инъекции олокизумаба, переносимость препарата удовлетворительная. Со стороны суставов — без динамики: отсутствуют боли в суставах и синовиты, нет утренней скованности и лабораторной активности процесса. Количество РУ пока в прежнем объеме.

Описанный клинический случай отражает диагностические сложности в трактовке генеза подкожных узловых образований у пациентов с ревматическими заболеваниями. Предложены возможные пути их преодоления. Намечен путь решения вопроса, что еще требует дальнейшего наблюдения и оценки полученного результата.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Системные проявления ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология* 2013; 51(1): 76–80. Bestaev D.V., Karateev D.E., Nasonov E.L. Systemic manifestations of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2013; 51(1): 76–80.

2. Cabling M.G. Cutaneous manifestations of rheumatoid arthritis. *J Dermatol Nurses Assoc* 2020; 12(5): 216–222, https://doi.org/10.1097/JDN.0000000000000558.

3. Koslow M., Young J.R., Yi E.S., Baqir M., Decker P.A., Johnson G.B., Ryu J.H. Rheumatoid pulmonary nodules: clinical and imaging features compared with malignancy. *Eur Radiol* 2019; 29(4): 1684–1692, https://doi.org/10.1007/s00330–018–5755-x.

4. Rozin A., Yigla M., Guralnik L., Keidar Z., Vlodavsky E., Rozenbaum M., Nahir A.M., Balbir-Gurman A. Rheumatoid lung nodulosis and osteopathy associated with leflunomide therapy. *Clin Rheumatol* 2006; 25(3): 384–388, https://doi.org/10.1007/s10067–005–0024–1.

5. Kelley J.T. 3rd., Agudelo C. Subcutaneous tophaceous nodule formation due to deposition of cholesterol crystals. *J Rheumatol* 2002; 29(8): 1798–1799.

6. Лопарева Е.В., Раденска-Лоповок С.Г., Сигидин Я.А. Необычный вариант множественного подкожного нодулеза в ревматологической практике. *Научно-практическая ревматология* 2013; 51(1): 68–70. Lopareva E.V., Radenska-Lopovok S.G., Sigidin Y.A. Unusual variant of multiple subcutaneous nodules in rheumatology practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2013; 51(1): 68–70.

7. Владимиров С.А., Елисеев М.С., Раденска-Лоповок С.Г., Барскова В.Г. Дифференциальная диагностика ревматоидного артрита и подагры. *Современная ревматология* 2008; 2(4): 39–41, https://doi.org/10.14412/1996–7012–2008–505. Vladimirov S.A., Eliseev M.S., Radenska-Lopovok S.G., Barskova V.G. Differentsial'naya diagnostika revmatoidnogo artrita i podagry. *Sovremennaya revmatologiya* 2008; 2(4): 39–41, https://doi.org/10.14412/1996–7012–2008–505.

8. Baker D.L., Stroup J.S., Gilstrap C.A. Tophaceous gout in a patient with rheumatoid arthritis. *J Am Osteopath Assoc* 2007; 107(12): 554–556.

9. Ünal Enginar A., Nur H., Gilgil E., Kacar C. Accelerated nodulosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Arch Rheumatol* 2019; 34(2): 225–228.

10. Rajamurugan P.S.A., Rajendran C.P., Rukmangatharajan S., Rajeswari S., Ravichandran R. Leflunomide-induced nodulosis in a case of rheumatoid arthritis. *APLAR J Rheumatol* 2007; 10: 246–247, https://doi.org/10.1111/j.1479–8077.2007.00297.x.

11. Merrill J.T., Shen C., Schreibman D., Coffey D., Zakharenko O., Fisher R., Lahita R.G., Salmon J., Cronstein B.N. Adenosine A1 receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes: a mechanism for methotrexate-induced nodulosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(7): 1308–1315.

12. Nakamura T., Higashi S., Tomoda K., Tsukano M., Iyama K. Cutaneous nodules in patients with rheumatoid arthritis: a case report and review of literatures. *Clin Rheumatol* 2011; 30(5): 719–722, https://doi.org/10.1007/s10067–010–1602–4.

13. Gomez M.T., Polo A.M., Romero A.M., Gutierrez J.V., Garcia G.M. Rheumatoid nodulosis: report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17(6): 695–698, https://doi.org/10.1046/j.1468–3083.2003.00705.x.

14. Lee S., Yoo K.H., Lee K., Kim I.Y., Kwon H.J., Cha H.-S., Hwang J. Rheumatoid nodulosis with recurrent nodules: a case report. *Korean J Med* 2015; 88: 241–245, https://doi.org/10.3904/kjm.2015.88.2.241.

15. Kekow J., Welte T., Kellner U., Pap T. Development of rheumatoid nodules during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46(3): 843–844, https://doi.org/10.1002/art.10096.

16. Toussirot E., Berthelot J.M., Pertuiset E., Bouvard B., Gaudin P., Wendling D., le Noach J., Lohse A., Lecuyer E., Cri L. Pulmonary nodulosis and aseptic granulomatous lung disease occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha-blocking agent: a case series. *J Rheumatol* 2009; 36(11): 2421–2427, https://doi.org/10.3899/jrheum.090030.

17. Kovacs A., Baksay B., Cserenyecz A., Molnar K., Takacs M., Szekanecz Z. Occurrence of pulmonary rheumatoid nodules following biological therapies. *Clin Rheumatol* 2015; 34(9): 1639–1642, https://doi.org/10.1007/s10067–014–2789–6.

18. Andres M., Vela P., Romera C. Marked improvement of lung rheumatoid nodules after treatment with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(6): 1132–1134, https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker455.

19. Talotta R., Atzeni F., Batticciotto A., Ditto M.C., Gerardi M.C., Sarzi-Puttini P. Accelerated subcutaneous nodulosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: a case series. *J Med Case Rep* 2018; 12(1): 154, https://doi.org/10.1186/s13256–018–1687-y.

20. Myasoedova E., Crowson C.S., Turesson C., Gabriel S.E., Matteson E.L. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995–2007 versus 1985–1994: a population — based study. *J Rheumatol* 2011; 38(6): 983–989, https://doi.org/10.3899/jrheum.101133.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.М. Яшина, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

М.Ю. Родина, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Яшина Елена Михайловна,
e-mail: ya-lena@mail.ru

СЛУЧАЙ ТОКСИЧЕСКОГО (ЛЕКАРСТВЕННОГО) ГЕПАТИТА У ПАЦИЕНТА С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ НА ФОНЕ ПРИЕМА ТИРОЗОЛА

УДК 616.36–002:616.441–002–085
3.1.18 — внутренние болезни
Поступила 09.02.2023

Н. А. Яркова[1], Н. С. Лапина[1], Е. А. Михайлова[2], Н. Г. Беляева[2], Ю. В. Халтурина[3]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

[2]«Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород;

[3]ГБУЗ НО «НОКБ им. Н. А. Семашко», Нижний Новгород

Описан клинический случай лекарственного поражения печени по типу холестатического гепатита у пациентки с тиреотоксикозом на фоне медикаментозного лечения тирозолом.

Ключевые слова: токсический гепатит; лекарственный гепатит; лекарственное поражение печени; холестатический гепатит; тиреотоксикоз; тирозол.

A CASE REPORT OF TOXIC DRUG-INDUCED HEPATITIS IN A PATIENT WITH THYROTOXICOSIS HAVING THE BACKGROUND TREATMENT WITH TYROZOLE

N. A. Yarkova[1], N. S. Lapina[1], E. A. Mikhailova[2], N. G. Belyaeva[2], Yu. V. Khalturina[3]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

[2]National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhny Novgorod;

[3] GBUZ NO «NOKB named after N. A. Semashko», Nizhny Novgorod

A clinical case of drug-induced liver injury of the type of cholestatic hepatitis in a patient with thyrotoxicosis on the background of drug treatment with tyrozole is described.

Key words: toxic hepatitis; medicinal hepatitis; drug-induced liver injury; cholestatic hepatitis; thyrotoxicosis; tyrozol.

Гепатотоксичность является наиболее распространенным побочным эффектом применения фармакологических препаратов. Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% от всех побочных реакций, обусловленных приемом медикаментов. ЛПП широко распространены, имеют разнообразные клинические проявления и довольно часто плохой прогноз, при этом отсутствуют стопроцентные методы диагностики. Все это делает ЛПП сложной проблемой в клинической практике [1, 2].

Анализ базы данных ВОЗ, регистрирующей побочные реакции лекарственных средств с 1968 г. (http://www.who-umc.org), позволил выявить существенный рост количества ЛПП начиная с 1990-х годов [1, 2].

В Российской Федерации острые ЛПП выявляются у 2,7% госпитализированных больных [3].

По данным зарубежных авторов, ЛПП наблюдаются у 10–20 из 100 000 пациентов, принимающих ЛС; в 2–5% случаев становятся причиной желтухи у госпитализированных пациентов, составляют около 10% всех случаев острого гепатита, являются причиной 11% случаев острой печеночной недостаточности, до 40 000 смертей в год обусловлено ЛПП [4, 5].

Тяжесть ЛПП варьирует от легкой до крайне тяжелой, приводящей к летальному исходу. Лекарства могут быть причиной хронического поражения печени и формирования выраженного фиброза/цирроза с развитием геморрагического синдрома, кровотечений [6]. Патогенетическая классификация ЛПП предусматривает два варианта повреждения органа: прямое повреждающее действие и непрямое повреждающее (идиосинкразическое) действие [7]. Клинико-лабораторные варианты ЛПП включают гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный. Морфологические виды ЛПП могут быть представлены стеатозом, гепатитом, фиброзом, циррозом, сосудистыми, опухолевыми и комбинированными поражениями [1–3].

Тирозол является часто назначаемым и обычно хорошо переносимым тиреостатиком. Побочные реакции встречаются реже чем у 10% пациентов, получающих лечение им по поводу гипертиреоза. Большинство из побочных эффектов легкие и могут пройти самостоятельно после отмены препарата. Женщины более склонны к холестазу, вызванному тирозолом. Это, скорее всего, обусловлено преобладанием тиреотоксикоза у женского пола. Период между началом приема препарата и появлением желтухи составляет от 2 дней до 3 мес, при этом лекарственная гепатотоксичность не зависит от дозы препарата. Связанные с тирозолом возможные типы повреждения печени следующие: холестатическая желтуха, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, транзиторный холестаз [3]. Механизм повреждения печени тирозолом неясен, некоторые исследования связывают причину с идиосинкразической реакцией. В отношении лекарственного поражения печени на фоне приема тирозола ситуацию осложняет тот факт, что тиреотоксикоз сам по себе может вызывать поражение печени [8].

Приводим случай лекарственного поражения печени по типу холестатического гепатита, вызванного приемом тирозола у больной с диффузным токсическим зобом I ст. по ВОЗ, манифестного течения.

***

Больная М., 50 лет, поступила в эндокринологическое отделение ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» (г. Нижний Новгород) 09.09.2022 с диффузным токсическим зобом I ст. по ВОЗ, манифестного течения, декомпенсированный сопутствующий токсический (лекарственный) гепатит, вызванный тирозолом, холестатический тип повреждения печени.

Данные анамнеза: пациентка считает себя больной с июня 2022 г., когда появились учащенное сердцебиение, дрожь в теле, потливость, раздражительность, плаксивость. Пациентка после обращения к кардиологу была направлена к эндокринологу по месту жительства.

После дообследования был установлен диагноз: диффузный токсический зоб, манифестный, декомпенсированный. Назначен тирозол в дозе 20 мг в сутки. Больная принимала тиреостатический препарат в течение 1 мес.

В середине июля 2022 г. появился сильный кожный зуд, через 2 нед присоединилась желтуха кожи и видимых слизистых, зуд стал более выраженным, особенно в ночное время, больная не спала, появилась папулезная сыпь.

В начале августа 2022 г. пациентка обратилась к эндокринологу НОКБ им. Н.А. Семашко.

Было проведено обследование.

Гормональный статус от 08.08.2022: ТТГ менее 0,005 мМЕ/л (снижен), св. Т4 73,2 пмоль/л (резко повышен), АТ к ТПО — 278,8 (повышены).

УЗИ щитовидной железы от 08.08.2022: эхоскопически — картина токсического зоба. Объем железы в пределах нормы (11,3 куб. см).

Биохимический анализ крови от 08.08.2022: мочевина крови 8,3 ммоль/л, креатинин крови 47 мкмоль/л, билирубин крови общий 288,8 мкмоль/л, билирубин связанный 101,4 мкмоль/л, несвязанный 187,4 мкмоль/л, АсАТ 53 Ед/л, АлАТ 69 Ед/л, общий белок 70 г/л, щелочная фосфатаза 868 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 95,0 Ед/л. Заключение: гипербилирубинемия за счет обеих фракций, явления холестаза.

Пациентка была направлена к гастроэнтерологу ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко.

Заключение: Токсический (лекарственный) гепатит. Синдром холестаза. Рекомендовано исключить инфекционный генез гепатита (по месту

жительства). Эндокринологом отменен тиреостатик!

Пациентка была госпитализирована в инфекционное отделение центральной районной больницы по месту жительства (Нижегородская область), где исключили инфекционный генез заболевания (анализ крови на RW, HBsAg, HCV — отрицательные от 10.08.2022) и провели лечение — без существенной положительной динамики.

В связи с ухудшением состояния и появлением нижеописанных жалоб больная госпитализирована 9 сентября 2022 г. в эндокринологическое отделение ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» (г. Нижний Новгород) для дообследования и лечения.

При поступлении больная предъявляла жалобы на выраженный кожный зуд, усиливающийся в ночное время, бессонницу, похудание на 10 кг за 3 мес, дрожь в теле, потливость, раздражительность, плаксивость.

Объективно: следы расчесов на коже, кожа желтушная, эктеричность склер (рис. 1) и зева, на теле сыпь в виде папул на конечностях (больше всего), спине и животе (рис. 2). Папулы ярко-красного цвета, участок вокруг гиперемирован, из элемента выделялась жидкость (рис. 3). Больная отмечала, что нередко элементы после ежедневных расчесов нагнаивались, после обработки возможно самозаживление и далее появление вновь.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

Общий анализ крови от 12.09.2022: Hb 98,2 г/л; Er 3,46·10^{12}/л; MCH 28,4; MCV 85, MCHC 334; Le 5,66·10^{9}/л; Tr 193·10^{9}/л, Mo 8,86%, Li 37%, эоз 0,1%, СОЭ 25 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 12.09.2022: гликозилированный гемоглобин HbA1c 5,0%, мочевина крови 9,4 ммоль/л, глюкоза 5,3 ммоль/л, креатинин крови 58 мкмоль/л, билирубин крови общий 48,9 мкмоль/л, билирубин связанный 15,5 мкмоль/л, несвязанный 33,4 мкмоль/л, АсАТ 37 Ед/л, АлАТ 52 Ед/л, мочевая кислота 252 мкмоль/л, общий белок 61 г/л, альбумин 32 г/л, С-реактивный белок 5 мг/л, ЛДГ 202 Ед/л, КФК общ. 24 Ед/л, щелочная фосфатаза 548 Ед/л, альфа-амилаза 63 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 128 Ед/л. LE-клетки не найдены.

Липиды: общий холестерин 4,9 ммоль/л, ТГ 0,58 ммоль/л; Н-хол 1,24 ммоль/л, ЛПОНП 0,26 ммоль/л; атерогенный индекс 3,0.

Электролиты: калий иониз. 4,0 ммоль/л, натрий ион. 141 ммоль/л, кальций иониз. 1,1 ммоль/л, хлориды 102,5 ммоль/л, фосфор неорганический 4,0 ммоль/л.

Глюкоза крови на фоне ГКС от 12.09.2022: 7,3–7,3–5,4 ммоль/л; от 13.09.2022: 9,0 ммоль/л; от 19.09.2022: 5,4 ммоль/л.

Коагулограмма от 14.09.2022: растворимые фибрин-мономерные комплексы 3,5 мг%, протромбиновое время 9,8 с, протромбиновый индекс 130%, МНО 0,85%, фибриноген 2,1 г/л, АЧТВ 35,4 с, тромбиновое время 21 с.

Рис. 1. Желтушность кожи и иктеричность склер у пациентки с токсическим гепатитом

Рис. 2. Сыпь на нижних конечностях у пациентки с токсическим гепатитом

Гормональный статус от 14.09.2022 (на фоне лечения ГКС в течение 1 нед): ТТГ <0,005 мМЕ/л (снижен), св. Т4 49,3 пмоль/л (повышен).

Общий анализ мочи от 07.04.2022: отн. пл. 1020; белок отриц., глюкоза отриц., кетоновые тела отриц., эпителий 0–1 в поле зрения, Le 0–1–2 в поле зрения, эритроциты неизм. 0.

Копрологическое исследование: реакция на кровь положительная (на фоне приема сорбифера).

ЭКГ от 12.09.2022: синусовая тахикардия с ЧСС 86 уд. в 1 мин. Горизонтальное положение ЭОС. Умеренные изменения в области задней стенки левого желудочка, в остальном без изменений по сравнению с ЭКГ от 30.08.2022.

УЗИ органов брюшной полости и почек от 12.09.2022: печень обычной формы и размеров, эхоструктура однородная, внутрипеченочные желчные протоки не расширены, воротная вена 10 мм, селезенка 117х37мм, не изменена. Заключение: признаки хронического бескаменного холецистита.

УЗДГ сосудов портальной системы от 12.09.2022. Воротная вена: диаметр 10 мм, линейная скорость кровотока 23 см/с (норма). Селезеночная вена: диаметр 10 мм, линейная скорость кровотока 20 см/с (норма). Характер кровотока в воротной и селезеночной венах — ламинарный. НПВ: диаметр 17 мм, кровоток фазный, синхронный с дыханием. Печеночные вены: проходимы, кровоток фазный. Заключение: выявлены минимальные признаки портальной гипертензии — расширение селезеночной вены. Признаков стеноза и тромбоза осмотренных сосудов не выявлено.

ФГДС от 14.09.2022: кардия смыкается. Желудок: складки отечны, эластичны, слизистая гиперемирована. 12-кишка: слизистая не изменена. Заключение: гастрит без признаков атрофии.

Ректороманоскопия, тубус введен на 15 см, от 14.09.2022: геморрой (наружных и внутренних узлов), осложненный выпадением и кровотечением. Рекомендованы ирригоскопия, геморроидэктомия в плановом порядке.

Ирригоскопия от 15.09.2022: органических изменений не определяется.

УЗИ органов малого таза от 15.09.2022: матка — структура миометрия неоднородная, в передней стенке лоцируется интерстициальный гипоэхогенный узел размером 17 мм. М-эхо не смещено, толщина М-эхо 10 мм. Яичники расположены правильно, инволютивной структуры. Заключение: миома матки небольших размеров.

Проведенное лечение: стол 5, урсосан 15 мг/кг веса в сутки, ГКС (преднизолон 40 мг перорально), панкреатин, омепразол, микстура Кватера, дюфалак, сорбифер, реамберин, трисоль, цефтриаксон, супрастин.

На фоне лечения отмечена положительная динамика:

Кожный зуд стал значительно меньше и беспокоит лишь в ночное время. Сократилось количество элементов сыпи, единичные элементы сохраняются только на ногах. Иктеричность склер незначительная.

Рис. 3. Элементы на коже у пациентки с токсическим гепатитом

Биохимический анализ (на фоне лечения) от 19.09.2022: мочевина крови 4,2 ммоль/л, креатинин крови 57 мкмоль/л, билирубин крови общий 30,2 мкмоль/л, билирубин связанный 11,4 мкмоль/л, несвязанный 18,8 мкмоль/л, АсАТ 45 Ед/л, АлАТ 98 Ед/л, общий белок 68 г/л, альбумин 32 г/л, щелочная фосфатаза 550 Ед/л, гамма-ГТП 274 Ед/л. СКФ по формуле Кокрофта-Голта 89 мл/мин.

***

Нарушения функции печени у пациентов с тиреотоксикозом включают лекарственно-индуцированные поражения, сопутствующие аутоиммунные заболевания и непосредственно тиреотоксический гепатит. Нами описан клинический случай лекарственного холестатического гепатита, развившегося у пациентки с тиреотоксикозом на фоне медикаментозного лечения тирозолом. Такие факты, как отсутствие клиники поражения печени на фоне имеющегося тиреотоксикоза до приема тирозола, четкая временная взаимосвязь между появлением кожного зуда, желтухи, изменений в лабораторных печеночных пробах по типу холестаза и приемом тирозола (спустя 1 мес приема), исключение заболеваний печени другой этиологии, позволили установить данный диагноз. Механизм поражения печени, вероятно, обусловлен идиосинкразией.

Таким образом, в редких случаях терапия тирозолом может вызвать холестатический гепатит, что требует мониторинга печеночных проб в процессе лечения тиреостатиком, настороженности врачей и осведомленности пациентов. Целесообразно предварительно перед началом тиреостатической терапии исключить наличие сопутствующей патологии печени, оценить функцию печени.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2019; 29(1): 101–131, https://doi.org/10.22416/1382–4376–2019–29–1–101–131. Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I.G. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2019; 29(1): 101–131, https://doi.org/10.22416/1382–4376–2019–29–1–101–131.

2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70(6): 1222–1261, https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014.

3. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Бондаренко О.А., Варганова А.Н., Волкова Т.В., Вологжанина Л.Г., Волчегорский И.А., Демичева Т.П., Долгушина А.И., Маев И.В., Минушкин О.Н., Райхельсон К.Л., Смирнова Е.Н., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2020; 174(2): 29–54, https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-174–2–29–54. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.L., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Baranovsky A.Yu., Bondarenko O.A., Varganova A.N., Volkova T.V., Vologzhanina L.G., Volchegorsky I.A., Demicheva T.P., Dolgushina A.I., Mayev I.V., Minushkin O.N., Raykhelson K.I., Smirnova E.N., Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V. Medicinal liver damage in adults. *Eksperimental'naa i klinicheskaa gastroenterologia* 2020; 174(2): 29–54, https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-174–2–29–54.

4. Björnsson E.S. Epidemiology, predisposing factors, and outcomes of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2020; 24(1): 1–10, https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.08.002.

5. Li X., Tang J., Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int* 2022; 42(9): 1999–2014, https://doi.org/10.1111/liv.15262.

6. Лапина Н.С., Алексеева А.А., Вершинина А.Д., Хрулева Н.С., Мурадова Ф.Н., Королева Л.Ю. Желудочно-кишечные кровотечения на фоне антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца: факторы риска, патогенетические аспекты, лечение. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2020; 30(3): 14–23, https://doi.org/10.22416/1382–4376–2020–30–3–14–23. Lapina N.S., Alekseeva A.A., Vershinina A.D., Khruleva N.S., Muradova F.N., Koroleva L.Y. Gastrointestinal bleeding in antithrombotic therapy in patients with coronary heart disease: risk factors, pathogenesis and treatment. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2020; 30(3): 14–23, https://doi.org/10.22416/1382–4376–2020–30–3–14–23.

7. Hoofnagle J.H., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury — types and phenotypes. *N Engl J Med* 2019; 381(3): 264–273, https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149.

8. Zou H., Jin L., Wang L.R., Braddock M., Cai W.W., Zheng M.H. Methimazole-induced cholestatic hepatitis: two cases report and literature review. *Oncotarget* 2016; 7(4): 5088–5091, https://doi.org/10.18632/oncotarget.6144.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н.А. Яркова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н.С. Лапина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е.А. Михайлова, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины «Национального исследовательского государственного университета им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

Н.Г. Беляева, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины «Национального исследовательского государственного университета им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

Ю.В. Халтурина, к.м.н., консультант эндокринологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород.

Для контактов: Яркова Наталья Александровна,
e-mail: n.a.yarkova@yandex.ru

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ. НОВЫЕ ПАРАДИГМЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОИСКА

УДК 616.5–002–02–085
3.1.23 — дерматовенерология
Поступила 02.02.2023

М. Б. Дрождина[1], В. А. Бобро[1], Е. В. Суслова[2]

[1] ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Киров;

[2] КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр», Киров

Проведен анализ современных научных данных об эпидемических особенностях атопического дерматита, о влиянии экспосом-факторов на его развитие. Рассмотрены основные и дополнительные патогенетические механизмы формирования патологического процесса при данном заболевании на основании авторитетных многоцентровых рандомизированных клинических и научных исследований по всему миру. Последовательно описаны новейшие разработки и подходы к терапии атопического дерматита на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрена последовательность назначения основных групп лекарственных препаратов как топического, так и системного действия, применяемых для лечения атопического дерматита на современном этапе, даны рекомендации по назначению тех или иных групп препаратов в зависимости от степени тяжести, распространенности заболевания и осложнений. Представлены современные экспериментальные методики и препараты, которые только что зарегистрированы или проходят в настоящее время клинические исследования и демонстрируют многообещающие результаты.

Ключевые слова: атопический дерматит; кожный зуд; генетические и эпигенетические факторы; экспосом-факторы; врожденный и приобретенный иммунный ответ; микробиом; филагрин; алармины; ингибиторы янус-киназ.

ATOPIC DERMATITIS. NEW PARADIGMS OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC SEARCH

M. B. Drozhdina[1], V. A. Bobro[1], E. V. Suslova[2]

[1] Kirov State Medical University, Kirov;

[2] Children's Clinical Consultative and Diagnostic Center of the Kirov Region, Kirov

The analysis of modern scientific data on the epidemic features of atopic dermatitis and the influence of exposome factors on its development was carried out. The main and additional pathogenetic mechanisms of the formation of the pathological process in this disease are considered on the basis of authoritative multicenter randomized clinical and scientific global studies. The latest developments and approaches to the treatment of atopic dermatitis based on the principles of evidence-based medicine are consistently described. The sequence of prescribing the main groups of drugs, both topical and systemic used for the treatment of atopic dermatitis at the present stage is considered, some recommendations are given for prescribing certain groups of drugs depending on the severity, prevalence of the disease and its complications. Modern experimental methods and drugs that have just been registered or are currently undergoing clinical trials and show promising results are presented.

Key words: atopic dermatitis; skin itching; genetic and epigenetic factors; exposome factors; innate and acquired immune response; microbiome; filaggrin; alarmins; the Janus kinase inhibitors.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) — хронически рецидивирующее, генетически обусловленное, воспалительное заболевание кожи, в основе которого лежат иммунологические механизмы и провоцирующие экспосом-факторы. АД — гетерогенное заболевание с широким спектром фенотипа, зависящего от возраста, степени тяжести и этнического происхождения. АД несет серьезное социально-экономическое бремя со средними годовыми общими (прямыми и косвенными) затратами на пациента порядка 15 000 евро [1].

В зарубежной литературе зачастую можно увидеть взаимозаменяемость терминов «экзема» и «атопический дерматит», хотя стоит отметить, что эти патологические процессы не эквивалентны. Экзема является паттерном реакции с различными причинами, наиболее распространенной из которых в педиатрической практике стал атопический дерматит. Другие проявления экзематозных реакций — аллергический контактный дерматит, себорейный дерматит, сенсибилизация на микробные токсины. Экзематозные реакции могут быть классифицированы как острые, подострые или хронические, в зависимости от анамнестических и клинических характеристик.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Атопический дерматит встречается примерно у 10–20% детей и 2% взрослых. У детей с сопутствующей бронхиальной астмой заболеваемость атопическим дерматитом составляет 30–50% [2]. Показатели распространенности данного заболевания у детей до 1 года колебались от 2% в Иране и Китае до примерно 20% в Австралии, Великобритании и Скандинавии [3].

Интересно, что группы населения, мигрирующие из районов с низкой распространенностью атопического дерматита в районы с более высокой распространенностью, продемонстрировали рост заболеваемости атопическим дерматитом, что поддерживает идею сильного влияния окружающей среды на развитие этого дерматоза.

Распространенность атопического дерматита у детей, родившихся в семье, где данным заболеванием страдает только один из родителей, составляет 60% и возрастает почти до 80% у детей в семьях с двумя болеющими родителями. Кроме того, почти 40% пациентов с недавно диагностированными случаями сообщают о положительном анамнезе атопического дерматита в семье, по крайней мере, у одного родственника первой линии. Дети родителей с атопическим дерматитом имеют повышенный риск развития данного заболевания к 3 годам [4]. Распространенность атопического дерматита остается достаточно высокой, несмотря на многочисленные меры по его предотвращению и устранению.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Атопический дерматит может возникнуть у людей любого возраста, но чаще наблюдается у детей 2–6 мес. У порядка 90% пациентов с атопическим

дерматитом заболевание начинается в возрасте до 5 лет [5]. Заметное улучшение кожного патологического процесса демонстрируют 75% больных в возрасте около 14 лет; однако у оставшихся 25% отмечаются последующие частые рецидивы, и их количество с возрастом не снижается.

Согласно данным педиатрического регистра по экземе (США), в проспективном исследовании 7157 детей и подростков с АД было установлено, что большинство представителей данной когорты, страдающих легкой и среднетяжелой формами заболевания в детстве, сохраняли те или иные симптомы заболевания на протяжении всей жизни [4]. Примерно две трети пациентов оставались под наблюдением не менее 2 лет, остальные — не менее 5 лет. В период с 2 до 26 лет более чем 80% пациентов сообщили, что симптомы заболевания продолжаются, несмотря на сравнительно эффективный контроль над заболеванием при постоянном применении лекарственных препаратов. К 20 годам примерно половина пациентов пережила по крайней мере один 6-месячный период без симптомов и лечения [4].

В настоящее время наметилась тенденция к изучению отдельных когорт пациентов с АД, включая пожилых. Так, в Великобритании когортное исследование, результаты которого были опубликованы в 2021 г., охватило 9 154 936 человек в возрасте 0–99 лет, зарегистрированных в The Health Improvement Network с 1994 по 2013 г., и выявило 894 454 человека с АД. Из них — 18,3% детей (0–17 лет), 7,7% взрослых (18–74 года) и 11,6% пожилых людей (75–99 лет) [5]. Опубликованное в 2021 г. популяционное исследование финских авторов выявило, что уровень заболеваемости АД снижается с возрастом: 0–2 года — 54%, 3–12 лет — 22,5%, 13–29 лет — 12,3%, 30–39 лет — 15,4%, но даже у пожилых пациентов (старше 70 лет) составляет не менее 14,2% [6].

Исследователи из Германии в 2021 г. показали, что по сравнению с детьми в возрасте 0–17 лет и взрослыми 18–74 лет у пожилых людей атопический дерматит имел более активное и тяжелое течение [7].

Многие авторитетные исследователи определяют в последние годы АД пожилых в качестве 4-го подтипа атопического дерматита [8, 9]. Выделены основные клинические характеристики и особенности АД у пожилых, которые значительно отличаются от других возрастных групп пациентов [7, 10]. В конце 2022 г. опубликованы Европейские клинические рекомендации по лечению взрослых пациентов с АД, версия 2.0 (Euroguiderm Guideline on ATOPIC ECZEMA Stepped-care plan for adults with atopic eczema), которые регламентируют новые возможности ведения взрослых и пожилых пациентов с АД [11].

АД пожилых характеризуется наличием нескольких моделей начала и клинического течения заболевания. Выделяют три формы дебюта АД у пожилых: сенильное начало (непрерывная форма), сенильный рецидив с анамнезом классического детского АД (форма нарастание-рецидив), а также продолжение и/или рецидив подросткового/взрослого АД (непрерывная форма).

Рис. 1. Пойкилодермическая пигментация (грязная шея) у пациента с атопическим дерматитом

Рис. 2. Атопическое красное лицо

Рис. 3. Локализация атопического дерматита в области ягодиц

Кроме того, выделяют IgE-зависимый (внешний) тип (общий IgE в сыворотке >200 МЕ/л); IgE-опосредованный с сенсибилизацией к аллергенам окружающей среды; IgE-независимый (внутренний) тип с нормальным уровнем общего IgE в сыворотке и отсутствием сенсибилизации к аллергенам окружающей среды; неопределенный аллергический тип с нормальными уровнями общего IgE в сыворотке и положительной реакцией на аллерген-специфические IgE [12, 13].

Для пожилых пациентов с АД характерны непораженные коленные и локтевые сгибы (около 60% случаев), лихенификация на разгибательных и сгибательных поверхностях вокруг коленей и локтей, папулезная сыпь шеи с ретикулярной, волнистой или пойкилодермической пигментацией (грязная шея — рис. 1), рефрактерная эритема лица (атопическое красное лицо — рис. 2), латеральное выпадение бровей (симптом Гертоге), дополнительная складка под нижним веком (симптом Денни–Моргана), частая локализация в области ягодиц (рис. 3) и гениталий. Может наблюдаться нумулярная экзема (рис. 4), пруригинозная (рис. 5) и эритродермическая сыпь [9].

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

В результате молекулярно-генетических исследований у пациентов с атопическим дерматитом были выявлены не только мутации генов белка филагрина (FLG), лорикрина, энволюкрина, ведущие к нарушению барьерной функции кожи, но и мутации, способствующие сверхэкспрессии генов аллергического воспаления [1]. Мутации гена филагрина были связаны с более тяжелым фенотипом атопического дерматита, более ранним началом заболевания, повышенным уровнем чувствительности к аллергенам и более высокой долей пациентов с атопическим дерматитом, у которых в итоге развивается бронхиальная астма [8]. Кроме того, специфическая нулевая мутация с потерей функции R501x в гене филагрина, по-видимому, создает более высокий риск развития герпетической экземы, что становится редким, но достаточно серьезным осложнением и требует лечения противовирусными препаратами в условиях специализированного стационара [9, 14, 15]. Дефицит филагрина наблюдается примерно у 50% пациентов с атопическим дерматитом.

Доказана непосредственная взаимосвязь главного комплекса гистосовместимости HLA с развитием многих заболеваний, включая атопический дерматит и другие дерматозы. Мутации в гене SPINK5 способствуют возникновению аллерген-независимого неспецифического воспаления посредством аларминов (TLSP, IL-25, IL-33), дисбалансу Т-хелперов 1-го и 2-го типов [16–22].

ЭКСПОСОМ-ФАКТОРЫ, ФАКТОРЫ РИСКА, КОМОРБИДНОСТИ

Пренатальные факторы риска развития атопического дерматита находятся в стадии изучения. У доношенных детей, матери которых во время беремен-

Рис. 4. Нумулярная экзема

Рис. 5. Пруригинозная экзема

ности страдали гестационным диабетом, распространенность атопического дерматита к 6 годам почти в 8 раз превышала распространенность данного заболевания по сравнению с детьми контрольной группы. Интересно, что эта связь не возникала у недоношенных детей матерей с гестационным диабетом. Причины такого несоответствия в настоящий момент еще изучаются [23].

Ретроспективное исследование 414 детей и подростков с атопическим дерматитом показало, что ожирение в раннем детстве может быть фактором риска развития атопического дерматита. Это исследование подтвердило концепцию, что контроль и профилактика избыточного веса могут способствовать предотвращению формирования и оптимизации результатов лечения атопического дерматита у детей [24, 25].

Атопический дерматит является результатом сложного, многомерного взаимодействия между экспосомфакторами (провоцирующие обострения триггеры), микробиомом кожи, эпидермальным барьером, иммунными и воспалительными реакциями. Эти взаимодействия развиваются на генетическом и эпигенетическом фоне [16]. Все эти взаимодействия инициируют так называемый атопический марш, а воспалительные реакции вторично вовлекают другие органы. Многомерная модель атопического дерматита (рис. 6) демонстрирует развитие «атопического марша»: бессимптомная доклиническая фаза, постепенная активация врожденного иммунитета кожи (фаза 1), вовлечение адаптивного иммунного ответа (фаза 2), проявляющегося активацией Т-хелперов 2-го типа, сопровождаемого сенсибилизацией IgE к аллергенам окружающей среды и расширением адаптивного иммунного ответа с Th1, Th17 и Th22 [16].

Как видно из данной схемы, расширение иммунного ответа открывает путь для развития атопических и неатопических сопутствующих заболеваний (фаза 3).

В настоящее время разрабатываются препараты как системного, так и местного действия, позволяющие воздействовать на патогенетические механизмы в любой фазе заболевания, реализовывать возможности для профилактики и терапии, включая модификацию болезни. В этом сценарии состав микробиома кожи и цикл «зуд — царапина» потенциально играют решающую роль в управлении адаптивным иммунитетом и развитии сенсибилизации к собственным белкам, атопическим и неатопическим сопутствующим заболеваниям [16, 25].

ТЕРАПИЯ

До недавнего времени в терапии АД базисным подходом 1-й линии рассматривалась местные противовоспалительные препараты. Спектр топических средств традиционно включает эмоленты, местные кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина, а в последнее время — ингибитор фосфодиэстеразы-4, кризаборол, который на территории России не зарегистрирован.

Следующим этапом терапии для более тяжелых форм АД, помимо использования ультрафиолетового света, назначаются циклоспорин А, метотрексат,

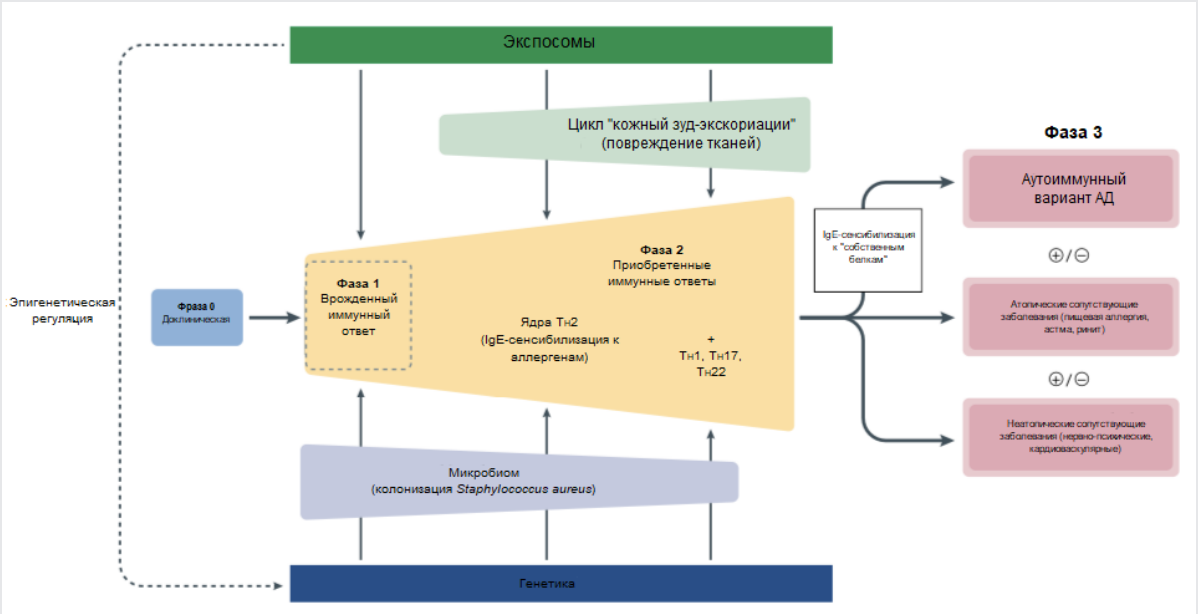


Рис. 6. Многомерная модель патогенеза АД по Т. Бибер (2022)

азатиоприн и микофенолата мофетил. Как известно, данные препараты, помимо выраженного клинического эффекта, обладают и немалым количеством серьезных побочных эффектов, что в значительной степени ограничивает масштабы их применения.

Поскольку иммунный ответ Т-хелперов 2-го типа считается в настоящее время основным путем, ведущим к кожному воспалению при АД, разработка лекарственных препаратов, подавляющих IL-4, IL-5 и IL-13 или их соответствующие рецепторы, находится в центре внимания исследователей всего мира. Отлично зарекомендовавший себя препарат из данной группы — дупилумаб является препаратом таргетной биологической терапии при атопическом дерматите, ингибирует эффекты IL-4 и IL-13 посредством блокировки IL-4Rα. Препарат продемонстрировал высокую эффективность в клинических испытаниях и активно применяется для лечения трудно поддающихся терапии случаев атопического дерматита, как у взрослых, так и у детей старше 6 лет [26–29]. В настоящее время ведутся клинические исследования для сбора доказательной базы об эффективности и безопасности дупилумаба для лечения АД у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет. Многочисленные исследования препаратов из данной группы ведутся с молекулами CBP-201, AK120 (антитела, направленные против IL-4Rα); ASLAN004 (антитело, направленное на блокирование IL-13Rα1, препятствуя связыванию IL-4 и IL-13 с рецептором типа II), однако убедительных данных об эффективности и безопасности этих препаратов пока не опубликовано [15].

В настоящее время клинические рекомендации по лечению АД пополняются новыми препаратами, в том числе и высокоэффективными. Но, несмотря на это, до сих пор не существует методов лечения, позволяющих разрешить проблему атопического дерматита полностью. Многочисленные клинические исследования по всему миру, посвященные поиску современных препаратов, продолжают сбор данных о новых методиках лечения АД. В настоящее время по всему миру проводится более 70 клинических исследований, тестирующих новые лекарственные препараты для обеспечения профилактики и более эффективного долгосрочного контроля над этим заболеванием.

Другими препаратами из группы воздействия на приобретенный иммунный ответ при АД являются лебрикизумаб, тралокинумаб (ингибиторы IL-13 и IL-4); бенрализумаб (блокирует рецептор IL-5), бранебрутиниб, фезакинумаб (блокирует IL-22), омализумаб (блокирует IgE).

Ингибиторы янус-киназ — обширнейшая группа препаратов, которые в настоящее время активно применяются для лечения АД и продолжают изучаться в многочисленных исследованиях. Янус-киназы (JAK) — семейство внутриклеточных тирозинкиназ, состоящих из четырех составляющих (JAK-1,-2,-3 и тирозинкиназа-2, TYK-2). JAK вместе с белками преобразователя сигнала и активатора транскрипции (STAT) (STAT-1,-2,-3,-4,-5a,-5b и -6) и трансмембранными рецепторами являются тремя основными частями пути JAK-STAT [30].

Ингибиторы JAK для лечения атопического дерматита (по Т. Бибер с изм., 2022)

Название	Селективность	Фаза	Возраст	Степень тяжести	Режим дозирования
Делгоцитиниб	пан-JAK	Одобрено (Япония)	Одобрен для детей 2–15 лет, взрослых старше 16 лет	Средней и тяжелой степени	Мазь: 0,25% дети, 0,5% взрослые
Руксолитиниб	JAK-1, -2	Одобрено (США)	Одобрен для лиц старше 12 лет; в испытании для детей 2–12 лет	От легкой до умеренной степени	Мазь 1,5%
Тофацитиниб	JAK-1, -3	II фаза	18–60 лет	От легкой до умеренной степени	Мазь 2%, 4 нед
Брепоцитиниб	JAK-1, TYK-2	II фаза	12–75 лет	От легкой до умеренной степени	Мазь, 0,1, 0,3, 1, 3%, 6 нед
Ифиданцитиниб	JAK-1, -3	II фаза	Для лиц старше 18 лет	От средней до тяжелой степени	Мазь 0,46%, 4 нед
Джактиниб	пан-JAK	II фаза	18–65 лет	От легкой до умеренной степени	Мазь, 0,5, 1,5, 2,5%, ежедневно
Ивармацитиниб	JAK-1	III фаза	Для лиц старше 12 лет	От легкой до умеренной степени	Мазь, 0,5, 1, 2%

Янус-киназы усиливают ответ Th2, активируют эозинофилы, подавляют регуляторные Т-клетки, активируют эпидермальные хемокины, провоспалительные цитокины. По причине многообразия точек приложения действия янус-киназ их ингибирование является многообещающим в плане разработки новых стратегий терапии.

В настоящее время насчитывается более 90 запатентованных ингибиторов JAK, многие из которых находятся в стадии клинической разработки для различных показаний, таких как ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника. Недавно ингибиторы JAK были успешно использованы для лечения цитокинового шторма, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [16, 31].

Наиболее изученным препаратом, ингибирующим янус-киназы, в настоящее время является барицитиниб, первый в своем классе пероральный ингибитор JAK, направленный против JAK-1/JAK-2, одобренный в Европе в 2020 г. для взрослых пациентов с АД средней и тяжелой степени. Помимо барицитиниба, активно изучаются и другие ингибиторы янус-киназ: делгоцитиниб, яктиниб, цердулатиниб (подавляют все 4 янус-киназы); руксолитиниб (ингибирует JAK-1,-2); упадацитиниб и аброцитиниб (ингибируют JAK-2) и брепоцитиниб (ингибирует JAK-1 и TYK-2). Часть из них исследуется в виде топической формы, другие — для энтерального применения. В таблице систематизированы данные, которые приводятся Томасом Бибером по исследуемым в настоящее время ингибиторам JAK в рамках терапии АД [16].

Препараты, действие которых направлено на врожденный иммунный ответ при АД, составляют обширную группу, включающую в себя модуляторы микробиома кожи (Тапинароф), тазепелумаб (воздействующий на тимический стромальный лимфопоэтин), этокимаб и астеголимаб (блокаторы IL-33), бермекимаб (подавляет IL-1α), спесолимаб (подавляет рецептор IL-36). В настоящее время предложено несколько стратегий для восстановления или модуляции состава микробиома кожи. Трансплантация микробиома и бактериальная замена исследуются с помощью нескольких продуктов для местного применения, находящихся в клинической разработке (MSB-01, DB-001), но результаты исследований пока недоступны [31].

Еще одна важная группа препаратов, которая тоже показала высокую эффективность при лечении АД в рамках воздействия на зуд, включает в себя как зарегистрированные препараты (немолизумаб), так и находящиеся в стадии клинических исследований (виксарелимаб). Эффект немолизумаба и виксарелимаба связан с противозудным действием в результате подавления рецептора IL-31. Серлопитант и традипитант подавляют рецептор NK-1 [32].

Весь спектр направлений терапевтического воздействия при АД представлен на рисунке 7 [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит — чрезвычайно распространенный дерматоз, оказывающий выраженное влияние на качество жизни пациентов всех возрастов. «Атопический марш», присоединяющаяся сопутствующая патология внутренних органов, повышенный риск депрессивных, психических, метаболических расстройств, бактериальные и вирусные инфекции, задержка роста, сопровождающие течение атопического дерматита, диктуют необходимость поиска новых векторов диагностики и терапии

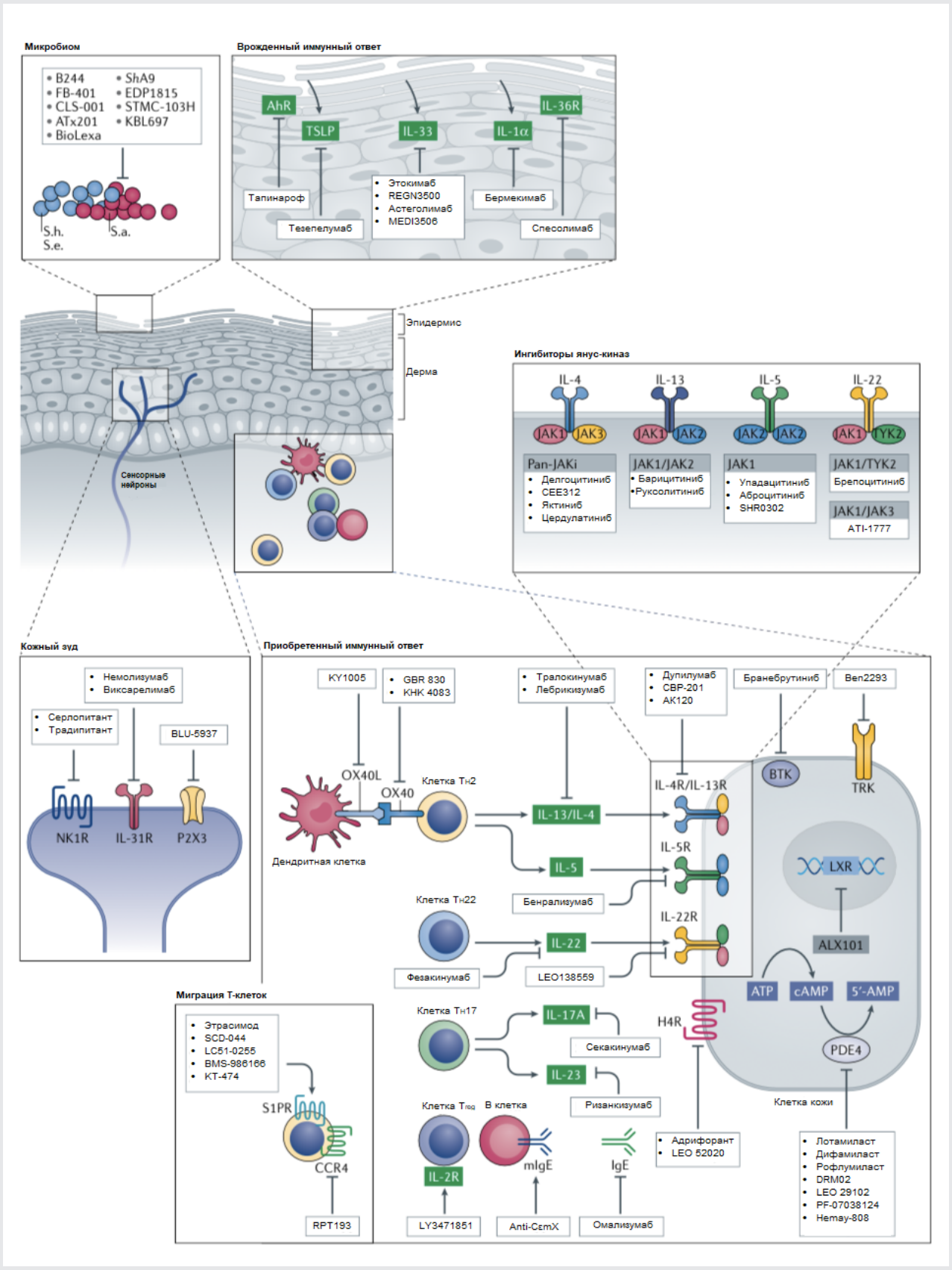


Рис. 7. Терапевтические стратегии при атопическом дерматите по Т. Бибер (2022)

данного заболевания. Дальнейшее изучение патофизиологии атопического дерматита, путей воспалительного процесса и различных точек приложения терапевтической тактики дают оптимистичный прогноз для пациентов с данной патологией.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Langan S.M., Irvine A.D., Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020; 396(10247): 345–360, https://doi.org/10.1016/S0140–6736(20)31286–1.

2. Eichenfield L.F., Stripling S., Fung S., Cha A., O'Brien A., Schachner L.A. Recent developments and advances in atopic dermatitis: a focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting. *Paediatr Drugs* 2022; 24(4): 293–305, https://doi.org/10.1007/s40272–022–00499-x.

3. Lobefaro F., Gualdi G., Di Nuzzo S., Amerio P. Atopic dermatitis: clinical aspects and unmet needs. *Biomedicines* 2022; 10(11): 2927, https://doi.org/10.3390/biomedicines10112927.

4. Margolis J.S., Abuabara K., Bilker W., Hoffstad O., Margolis D.J. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014; 150(6): 593–600, https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.10271.

5. Chan L.N., Magyari A., Ye M., Al-Alusi N.A., Langan S.M., Margolis D., McCulloch C.E., Abuabara K. The epidemiology of atopic dermatitis in older adults: a population-based study in the United Kingdom. *PLoS One* 2021; 16(10): e0258219, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258219.

6. Kiiski V., Salava A., Susitaival P., Barnhill S., Remitz A., Heliovaara M. Atopic dermatitis in adults: a population-based study in Finland. *Int J Dermatol* 2022; 61(3): 324–330, https://doi.org/10.1111/ijd.15912.

7. Silverberg J.I., Barbarot S., Gadkari A., Simpson E.L., Weidinger S., Mina-Osorio P., Rossi A.B., Brignoli L., Saba G., Guillemin I., Fenton M.C., Auziere S., Eckert L. Atopic dermatitis in the pediatric population: a cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126(4): 417–428.e2, https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020.

8. Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A., Traidl-Hoffmann C., Lauener R., Schäppi G., Schmid-Grendelmeier P. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(4S): S58–S64, https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.008.

9. Tanei R. Atopic dermatitis in older adults: a review of treatment options. *Drugs Aging* 2020; 37(3): 149–160, https://doi.org/10.1007/s40266–020–00750–5.

10. Zhou L., Leonard A., Pavel A.B., Malik K., Raja A., Glickman J., Estrada Y.D., Peng X., Del Duca E., Sanz-Cabanillas J., Ruano J., Xu H., Zhang N., Wen H.C., Gonzalez J., Garcet S., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Age-specific changes in the molecular phenotype of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144(1): 144–156, https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.015.

11. Wollenberg A., Kinberger M., Arents B., Aszodi N., Avila Valle G., Barbarot S., Bieber T., Brough H.A., Calzavara Pinton P., Christen-Zäch S., Deleuran M., Dittmann M., Dressler C., Fink-Wagner A.H., Fosse N., Gaspar K., Gerbens L., Gieler U., Girolomoni G., Gregoriou S., Mortz C.G., Nast A., Nygaard U., Redding M., Rehbinder E.M., Ring J., Rossi M., Serra-Baldrich E., Simon D., Szalai Z.Z., Szepietowski J.C., Torrelo A., Werfel T., Flohr C. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema — part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36(11): 1904–1926, https://doi.org/10.1111/jdv.18345.

12. Kim M., Kim J. Phenotypes and endotypes of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy Asthma Respir Dis* 2020; 8(1): 9–14, https://doi.org/10.4168/aard.2020.8.1.9.

13. Tanei R. Clinical characteristics, treatments, and prognosis of atopic eczema in the elderly. *J Clin Med* 2015; 4(5): 979–997, https://doi.org/10.3390/jcm4050979.

14. Заславский Д.В., Соболев А.В., Скрек С.В., Юновидова А.А., Зелянина М.И., Машука Д.М., Стародубцева Д.А., Шиманская М.Л., Зяблова Д.Д., Хамнагдаева А.С. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей. *Вестник дерматологии и венерологии* 2021; 97(5): 52–65, https://doi.org/10.25208/vdv1255. Zaslavsky D.V., Sobolev A.V., Skrek S.V., Yunovidova A.A., Zelianina M.I., Mashuka D.M., Starodubceva D.A., Shimanskaya M.L., Zyablova D.D., Khamnagdaeva A.S. Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of atopic dermatitis in children. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2021; 97(5): 52–65, https://doi.org/10.25208/vdv1255.

15. Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А., Стадникова А.С., Таганов А.В. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих атопическим дерматитом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(6): 15–22, https://doi.org/10.21508/1027–40652018–63–5–15–22. Tamrazova O.B., Chebotareva T.A., Stadnikova A.S., Taganov A.V. Clinical manifestations of herpes simplex virus infection in children with atopic dermatitis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63(6): 15–22, https://doi.org/10.21508/1027–40652018–63–5–15–22.

16. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21(1): 21–40, https://doi.org/10.1038/s41573–021–00266–6.

17. Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со средне-тяжелыми и тяжелыми формами акне. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2017; 3: 75–78, https://doi.org/10.14427/jipai.2017.3.75. Ryabova V.V., Koshkin S.V., Zaitseva G.A., Evseeva A.L. Character of distribution of immunological indicators in patients with average and severe forms of acne. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2017; 3: 75–78, https://doi.org/10.14427/jipai.2017.3.75.

18. Дрождина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы. *Вестник дерматологии и венерологии* 2019; 95(4): 79–86, https://doi.org/10.25208/0042–4609–2019–95–4–79–86. Drozhdina M.B. Fulminant acne. Modern solution of the problem. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2019; 95(4): 79–86, https://doi.org/10.25208/0042–4609–2019–95–4–79–86.

19. Дрождина М.Б. Систематический обзор исследования проблемы серорезистентности после перенесенной сифилитической

инфекции на современном этапе. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2019; 3: 43–47, https://doi.org/10.14427/jipai.2019.3.43. Drozhdina M.B. Systematic review of current studies of the problem of serological nonresponsiveness after treatement of syphilitic infection. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2019; 3: 43–47, https://doi.org/10.14427/jipai.2019.3.43.

20. Дрождина М.Б. *Клинико-иммуногенетическая характеристика больных с замедленной серонегативацией после лечения сифилитической инфекции.* Автореф. дис. … канд. мед. наук. М; 2009. Drozhdina M.B. *Kliniko-immunogeneticheskaya kharakteristika bol'nykh s zamedlennoy seronegativatsiey posle lecheniya sifilitycheskoy infektsii.* Avtoref. dis. … kand. med. nauk [Clinical and immunogenetic characteristics of patients with delayed seronegotivation after treatment of syphilitic infection. PhD Thesis]. Moscow; 2009.

21. Дрождина М.Б., Бобро В.А., Сенникова Ю.А. Актуальные подходы к диагностике аутоиммунных пузырных дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии* 2021; 97(1): 16–26, https://doi.org/10.25208/vdv1185. Drozhdina M.B., Bobro V.A., Sennikova Y.A. Current approaches to the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2021; 97(1): 16–26, https://doi.org/10.25208/vdv1185.

22. Дрождина М.Б., Колеватых Е.П., Трубникова М.А., Кряжева П.А. Возрастные корреляции вульгарных акне. Сравнительное исследование микробиома и экспосома акне у студентов Кировского ГМУ. Анализ результатов терапии применительно к показателям качества жизни. *Вестник дерматологии и венерологии* 2020; 96(4): 32–42, https://doi.org/10.25208/vdv1143–2020–96–4–32–42. Drozhdina M.B., Kolevatikh E.P., Trubnikova M.A., Kriazheva P.A. Age correlations of acne vulgaris. Comparative study of microbiome and acne exposom at students of Kirov state medical university. Analysis of the results of therapy applicable to indicators of quality of life. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2020; 96(4): 32–42, https://doi.org/10.25208/vdv1143–2020–96–4–32–42.

23. Ali Z., Suppli Ulrik C., Agner T., Thomsen S.F. Is atopic dermatitis associated with obesity? A systematic review of observational studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(8): 1246–1255, https://doi.org/10.1111/jdv.14879.

24. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. *Атопический дерматит. Монография.* Киров; 2018; 136 с. Drozhdina M.B., Koshkin S.V. *Atopicheskiy dermatit. Monografiya* [Atopic dermatitis. Monograph]. Kirov; 2018; 136 p.

25. Дрождина М.Б., Суслова Е.В. Иммунный ответ при атопическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стадийности в возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными процессами дерматологического и недерматологического профиля. *Медицинская иммунология* 2021; 23(2): 237–244, https://doi.org/10.15789/1563–0625-IRI-2138. Drozhdina M.B., Suslova E.V. Immune response in atopic dermatitis: main pathogenetic mechanisms and stage dependent correlations with age in regard to dermatological and non-dermatological systemic processes. *Meditsinskaya immunologiya* 2021; 23(2): 237–244, https://doi.org/10.15789/1563–0625-IRI-2138.

26. Faiz S., Giovannelli J., Podevin C., Jachiet M., Bouaziz J.-D., Reguiai Z., Nosbaum A., Lasek A., Ferrier le Bouedec M.-C., Du Thanh A., Raison-Peyron N., Tetart F., Duval-Modeste A.B., Misery L., Aubin F., Dompmartin A., Morice C., Droitcourt C., Soria A., Arnault J.P., Delaunay J., Mahe E., Richard M.A., Schoeffler A., Lacour J.P., Begon E., Walter-Lepage A., Dillies A.S., Rappelle-Duruy S., Barete S., Bellon N., Beneton N., Valois A., Barbarot S., Synychal J., Staumont-Salle D. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(1): 143–151, https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.053.

27. Abraham S., Haufe E., Harder I., Heratizadeh A., Kleinheinz A., Wollenberg A., Weisshaar E., Augustin M., Wiemers F., Zink A., Biedermann T., von Kiedrowski R., Hilgers M., Worm M., Pawlak M., Sticherling M., Fell I., Handrick C., Schäkel K., Staubach P., Asmussen A., Schwarz B., Bell M., Neubert K., Effendy I., Bieber T., Homey B., Gerlach B., Tchitcherina E., Stahl M., Schwichtenberg U., Rossbacher J., Buck P., Mempel M., Beissert S., Werfel T., Weidinger S., Schmitt J. Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema: results from the German national registry TREATgermany. *Br J Dermatol* 2020; 183(2): 382–384, https://doi.org/10.1111/bjd.18958.

28. Deleuran M., Thaci D., Beck L.A., de Bruin-Weller M., Blauvelt A., Forman S., Bissonnette R., Reich K., Soong W., Hussain I., Foley P., Hide M., Bouaziz J.D., Gelfand J.M., Sher L., Schuttelaar M.L.A., Wang C., Chen Z., Akinlade B., Gadkari A., Eckert L., Davis J.D., Rajadhyaksha M., Staudinger H., Graham N.M.H., Pirozzi G., Ardeleanu M. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(2): 377–388, https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.074.

29. Thaci D., Simpson E.L., Beck L.A., Bieber T., Blauvelt A., Papp K., Soong W., Worm M., Szepietowski J.C., Sofen H., Kawashima M., Wu R., Weinstein S.P., Graham N.M., Pirozzi G., Teper A., Sutherland E.R., Mastey V., Stahl N., Yancopoulos G.D., Ardeleanu M. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016; 387(10013): 40–52, https://doi.org/10.1016/S0140–6736(15)00388–8.

30. Aittomäki S., Pesu M. Therapeutic targeting of the JAK/STAT pathway. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 114(1): 18–23, https://doi.org/10.1111/bcpt.12164.

31. Walz L., Cohen A.J., Rebaza A.P., Vanchieri J., Slade M.D., Dela Cruz C.S., Sharma L. JAK-inhibitor and type I interferon ability to produce favorable clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2021; 21(1): 47, https://doi.org/10.1186/s12879–020–05730-z.

32. Sideris N., Paschou E., Bakirtzi K., Kiritsi D., Papadimitriou I., Tsentemeidou A., Sotiriou E., Vakirlis E. New and upcoming topical treatments for atopic dermatitis: a review of the literature. *J Clin Med* 2022; 11(17): 4974, https://doi.org/10.3390/jcm11174974.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

М.Б. Дрождина, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Киров;

В.А. Бобро, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Киров;

Е.В. Суслова, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр», Киров.

Для контактов: Дрождина Марианна Борисовна,
e-mail: drozhdina@yandex.ru

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПОЛИРОВОЧНЫХ ПАСТ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА

УДК 616.31
3.1.7 — стоматология
Поступила 14.02.2023

О. А. Успенская[1], В. О. Никольский[2], Л. Я. Никуличева[3]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

[2]ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Нижний Новгород;

[3]ГБУ РО «Стоматологическая поликлиника № 1», Рязань

В задачи стоматолога входит выбор наиболее оптимальной полировочной пасты, удовлетворяющей требованиям и индивидуальным запросам врача для проведения наиболее эффективной профессиональной чистки зубов.

Авторами проведена сравнительная оценка эффективности полировочных паст на основе корунда, перлита и ультрадисперсного диоксида кремния, используемых для проведения профессиональной гигиены полости рта у рабочих, подвергающихся воздействию профессиональных вредностей. Выявлено изменение структуры эмали, ее поверхности, зарегистрированы поверхностные участки разрушения эмали, незначительно проникающие в толщину ее слоя, при наличии воздействия вредных производственных факторов. Согласно результатам исследования, при проведении профессиональной гигиены у лиц, работающих на вредном производстве, наиболее предпочтительно применять полировочную пасту на основе ультрадисперсного диоксида кремния, 50% суспензии гидроксиапатита и кальция глицерофосфата.

Ключевые слова: профессиональная гигиена полости рта; полировочные пасты; корунд; перлит; ультрадисперсный диоксид кремния.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF VARIOUS POLISHING PASTES DURING PROFESSIONAL ORAL HYGIENE

O. A. Uspenskaya[1], V. O. Nikolsky[2], L. Ya. Nikulicheva[3]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

[2]Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Nizhny Novgorod;

[3]Dental polyclinic No1, Ryazan

The task of a dentist is to choose the most optimal polishing paste that meets the requirements and individual needs of the doctor for the most effective professional cleaning of the teeth.

The authors carried out a comparative evaluation of the effectiveness of polishing pastes based on corundum, perlite and ultrafine silicon dioxide used for professional oral hygiene in workers exposed to occupational hazards. Some change in the enamel structure, its surface was revealed, surface areas of enamel destruction were registered, slightly penetrating into the thickness of its layer, in the presence of exposure to harmful production factors. According to the results of the study, when conducting occupational hygiene for people working in hazardous industries, it is most preferable to use a polishing paste based on ultrafine silicon dioxide, 50% suspension of hydroxyapatite and calcium glycerophosphate.

Key words: professional oral hygiene; polishing pastes; corundum; perlite; ultrafine silicon dioxide.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания полости рта занимают ведущее место по распространенности среди болезней человека, а стоматологическая помощь является одним из массовых видов медицинского обслуживания [1]. Увеличивающиеся показатели распространенности и интенсивности кариеса зубов и заболеваний пародонта с возрастом среди населения России [2] выдвигают проблему профилактики стоматологических заболеваний в число наиболее актуальных. Согласно официальной статистике ВОЗ, почти у 100% взрослых имеется кариес зубов, а воспалительные заболевания тканей пародонта обнаруживаются у 15–20% людей среднего возраста (35–44 года).

Анализ результатов проведенных ранее исследований показал, что распространенность кариеса зубов среди взрослого населения г. Рязани и Рязанской области достигала 90,12 и 85,71%, соответственно, значение индекса КПУ составляло 15,52±5,80 в г. Рязани и 15,66±5,78 в Рязанской области, т.е. уровень интенсивности кариеса зубов у обследованных 35–44 лет был высоким [3]. Оценка состояния тканей пародонта с помощью индекса CPITN показала, что среди населения 35–44 лет в г. Рязани распространенность признаков воспалительных заболеваний пародонта составляла 92,60%. В Рязанской области этот показатель достигал 96,43%.

Обязательным компонентом профилактики этих заболеваний является профессиональная гигиена полости рта. Один из этапов профессиональной чистки — это снятие пигментированного и мягкого зубного налета, образованию которого способствуют современное питание, стиль жизни (частое употребление кофе и чая, курение и употребление пищи, не требующей интенсивного пережевывания) и пренебрежительное отношение к индивидуальной гигиене полости рта.

В последнее время в стоматологии большое внимание уделяется изучению налета на зубах. Доказано, что мягкий зубной налет играет существенную роль в развитии кариеса зубов и некоторых заболеваний пародонта [4]. В процессе снятия зубного налета абразивными пастами происходит полирование эмали, благодаря чему достигается идеальная гладкость обрабатываемой поверхности, что в дальнейшем уменьшает риск образования зубного камня и ретенции зубного налета [5]. Ежедневно врач-стоматолог-терапевт, выполняя свою профессиональную деятельность, улучшает качество жизни каждого пациента.

Самой частой жалобой после проведения профессиональной гигиены полости рта является повышенная чувствительность зубов.

Для повышения эффективности профилактических процедур немаловажно правильно подбирать средства и предметы для проведения профессиональной гигиены. В связи с этим актуальным является изучение эффективности разных полировочных паст. Данная тема недостаточно освещена в литературных источниках, мало сведений о структурных изменениях, возникающих под влиянием полировочных паст при проведении профессиональной гигиены полости рта.

Цель — провести сравнительную оценку эффективности полировочных паст на основе корунда, перлита и ультрадисперсного диоксида кремния, используемых в процессе профессиональной гигиены полости, у рабочих, подвергающихся воздействию профессиональных вредностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводили гистологическое исследование удаленных по ортодонтическим показаниям зубов у лиц, подвергающихся воздействию вредных производственных факторов. Было отобрано 54 интактных зуба, удаленных по ортодонтическим показаниям у пациентов, работающих на авиационном ремонтном заводе. Из них 18 зубов обработали полировочной пастой на основе корунда, 18 зубов — полировочной пастой на основе перлита, 18 зубов — пастой на основе ультрадисперсного диоксида кремния и 6 зубов не обрабатывали. Также изучали 6 интактных необработанных зубов у лиц, не подвергавшихся воздействию вредных производственных факторов (контрольная группа).

Для профессиональной гигиены зубов были выбраны 3 пасты:

1) полировочная паста на основе корунда;
2) полировочная паста на основе перлита;
3) полировочная паста на основе ультрадисперсного диоксида кремния и 50% суспензии гидроксиапатита и кальция глицерофосфата.

Все зубы фиксировались в оттискной силиконовый материал, на предварительно очищенную и высушенную поверхность эмали наносились полировочные пасты. После чистки циркулярной щеточкой на низких оборотах пасты смывали. После чистки были изготовлены гистологические препараты с помощью промывки, обезвоживания, фиксации в парафин и изготовления срезов с помощью микротома. Препараты изучали микроскопическим методом с использованием микроскопа mVIZO-101 (ОАО «ЛОМО», Россия).

После профгигиены зубы были разделены на пять групп по 6 зубов в каждой.

I группа — интактные зубы лиц, не подверженных действию вредных производственных факторов, удаленные по ортодонтическим показаниям (контрольная группа).

II группа — интактные зубы, подвергшиеся чистке пастой на основе корунда.

III группа — интактные зубы, подвергшиеся чистке пастой на основе перлита.

IV группа — интактные зубы, подвергшиеся чистке пастой на основе ультрадисперсного диоксида кремния.

V группа — интактные зубы лиц, подверженных действию вредных производственных факторов и удаленные по ортодонтическим показаниям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение структуры интактных зубов (I — контрольная группа) выявило компактное строение эмали. Наружная поверхность при этом была гладкой, эмалево-дентинная граница четкая, в дентине структурных изменений обнаружено не было, дентинные канальцы не расширены, расположены параллельными рядами (рис. 1).

При исследовании гистологии интактных зубов у пациентов, подверженных воздействию вредных производственных факторов, и удаленных по ортодонтическим показаниям (V группа) были выявлены изменения в наружном слое эмали (неровная поверхность), в нем определялись поверхностные участки разрушения эмали, незначительно проникающие в толщину ее слоя. Эмалево-дентинная граница ровная, дентинные канальцы не расширены, расположены параллельными рядами (рис. 2).

Во II группе исследуемых зубов (после обработки

Рис. 1. Гистологическая структура эмали и дентина интактного зуба, I группа (ув. ок. х7, об. х20)

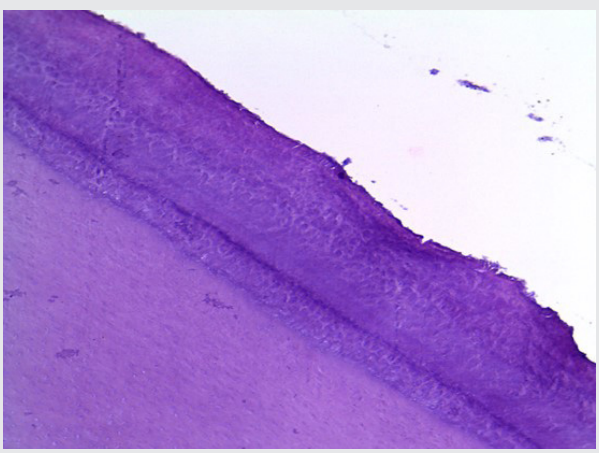


Рис. 2. Гистологическая структура эмали и дентина интактного зуба пациента, подверженного действию вредных производственных факторов, и удаленного по ортодонтическим показаниям, V группа (ув. ок. х7, об. х20)

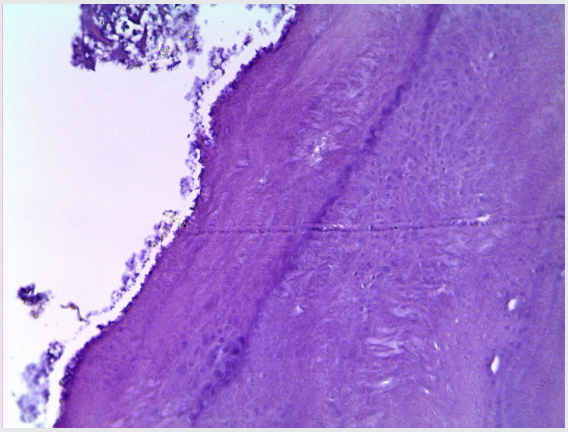


Рис. 3. Гистологическая картина II группы зубов (после обработки поверхности эмали пастой на основе корунда) (ув. ок. х7, об. х20)

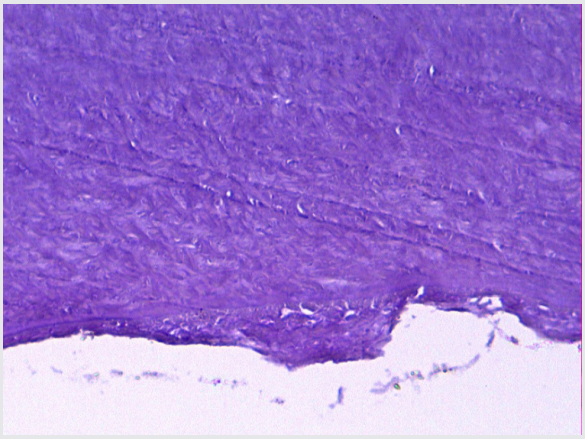


Рис. 4. Гистологическая картина III группы зубов (после обработки поверхности эмали пастой на основе перлита) (ув. ок. х7, об. х40)

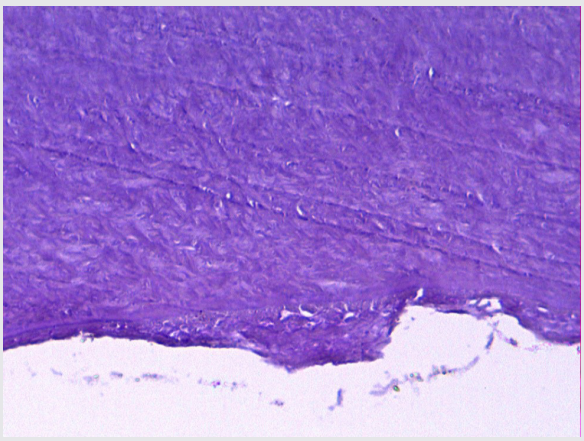


Рис. 5. Гистологическая картина IV группы зубов (после обработки поверхности эмали пастой на основе ультрадисперсного диоксида кремния) (ув. ок. х7, об. х20)

пастой на основе корунда) были обнаружены следующие изменения: поверхность эмали слегка волнистая, в толще эмали встречаются небольшие вакуоли и зоны уменьшенной плотности (рис. 3).

В III группе исследуемых зубов (после обработки пастой на основе перлита) было обнаружено следующее: поверхность эмали волнистая, в толще эмали встречаются небольшие вакуоли, эмалево-дентинная граница четкая, ровная, дентинные канальцы не расширены (рис. 4).

У зубов IV группы (интактные зубы после обработки пастой на основе ультрадисперсного диоксида кремния) поверхность эмали ровная, в толще эмали вакуоли не встречаются, консистенция однородная без участков снижения плотности. Эмалево-дентинная граница четкая, ровная (рис. 5).

В результате изучения гистологической структуры эмали установлено, что наиболее эффективной полировочной пастой является паста на основе ультрадисперсного диоксида кремния и 50% суспензии гидроксиапатита и кальция глицерофосфата: при ее использовании структура поверхности эмали становилась более ровной и гладкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при проведении профессиональной гигиены у лиц, работающих на вредном производстве, наиболее предпочтительным будет применение пасты на основе ультрадисперсного диоксида кремния, 50% суспензии гидроксиапатита и кальция глицерофосфата.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Успенская О.А., Круглова Н.В. Динамика уровня стоматологического здоровья учащихся Нижегородской епархии в период с 2007 по 2015 гг. *Cathedra-кафедра. Стоматологическое образование* 2017; 59: 52–53. Uspenskaya O.A., Kruglova N.V. Dynamics of the level of dental health of the students of the Nizhniy Novgorod diocese for the period 2007–2015 years. *Cathedra-kafedra. Stomatologicheskoe obrazovanie* 2017; 59: 52–53.

2. Кузьмина Э.М., Янушевич О.О., Кузьмина И.Н. *Стоматологическая заболеваемость населения России*. М: МГМСУ; 2019; 304 с. Kuz'mina E.M., Yanushevich O.O., Kuz'mina I.N. *Stomatologicheskaya zabolevaemost' naseleniya Rossii* [Dental morbidity of the Russian population]. Moscow: MGMSU; 2019; 304 p.

3. Успенская О.А., Никуличева Л.Я. Распространенность карие-

са зубов и заболеваний тканей пародонта среди взрослого населения Рязанской области. *Dental Forum* 2020; 2: 12–15. Uspenskaya O.A., Nikulicheva L.Ya. The prevalence of dental caries and periodontal diseases in the Ryazan region. *Dental Forum* 2020; 2: 12–15.

4. Щеголева В.Д., Бояркина Е.С. Пигментированный зубной налет у детей и методы его удаления. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2004; 3(3/4): 20–21. Shegoleva V.D., Boyarkina E.S. Pigmented dental deposit at children and methods of its removal. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika* 2004; 3(3/4): 20–21.

5. Орехова Л.Ю., Кучумова Е.Д., Стюф Я.В., Кисилев А.В. *Основы профессиональной гигиены полости рта*. СПб: Поли Медиа Пресс; 2004; 47 с. Orekhova L.Yu., Kuchumova E.D., Styuf Ya.V., Kisilev A.V. *Osnovy professional'noy gigieny polosti rta* [Fundamentals of professional oral hygiene]. Saint-Petersburg: Poli Media Press; 2004; 47 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О.А. Успенская, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

В.О. Никольский, д.м.н., доцент, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Нижний Новгород;

Л.Я. Никуличева, врач стоматолог-терапевт, ГБУ РО «Стоматологическая поликлиника № 1», Рязань.

Для контактов: Никуличева Лейла Ягуб кызы,
e-mail: leyla.alieva.stomatology@mail.ru

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

HOMINEM EX OPERIBUS EJUS COGNOSCERE — ЧЕЛОВЕКА УЗНАЮТ ПО ЕГО ДЕЛАМ (памяти Т.А. Главинской)

Поступила 04.10.2022

Е.А. Чижова, И.Л. Шливко, И.А. Клеменова
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Продолжаем публикацию статей об ученых-медиках, составляющих гордость нижегородской научной школы дерматовенерологии. Данная статья посвящена Тамаре Александровне Главинской (1924–2012), доктору медицинских наук, профессору, зав. кафедрой кожных и венерических болезней (1970–1994), директору НИКВИ Минздрава РФ (1978–1994).

Тамара Александровна Главинская родилась 17 апреля 1924 г. в Нижнем Новгороде в семье служащего. Ее отец работал главным бухгалтером, а мать была домохозяйкой. С 1932 по 1942 г. Тамара Главинская училась в средней школе № 1 им. Ульянова г. Горького. Показывая отличную успеваемость по предметам, активно занималась общественной работой: председатель пионерского отряда, староста класса, член школьной санитарной дружины, в 10-м классе — председатель учкома, классный организатор, вожатая пионерского отряда. 31 мая 1942 г. Тамара Главинская окончила школу с аттестатом отличника.

Интерес к медицине появился у нее еще в детстве. 4 июня она подала документы на лечебно-профилактический факультет Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова, куда была принята как отличница без вступительных экзаменов. В институте Тамара училась легко и с большим интересом, блестяще успевала по всем предметам. О таких студентах говорят: *хватает всё на лету.* Была сталинским стипендиатом. Именно со студенческих лет у нее появилась склонность к научным исследованиям. Из ее студенческой характеристики от 17 марта 1947 г.: *«…училась отлично. Принимала активное участие в общественной жизни института (член потокового, факультетского бюро комсомола, член комитета комсомола). Участвовала в научных кружках: член физиологического и акушерско-гинекологического кружков, председатель акушерско-гинекологического кружка. Была на сельскохозяйственных работах, торфоразработках, противоэпидемических работах, дровозаготовках. Культурная, много читает, серьезная»* [1: 2].

Институт окончила в 1947 г., получив диплом с отличием. Хотела связать свою профессиональную жизнь с акушерством и гинекологией, а занялась изучением вопросов в области дерматологии и сифилизологии.

В Министерство здравоохранения РСФСР было отправлено ходатайство в отношении выпускника Т.А. Главинской. Приводим этот документ полностью, стиль и орфография сохранены: *«Министру Здравоохранения РСФСР. При проведении Государственных Экзаменов по Горьковскому Медицинскому Институту экзаменационная комиссия обратила внимание на блестящий уровень знаний, проявленных студенткой Главинской Т.А. Она обнаружила прекрасные способности. За время прохождения курса обучения в институте, она имела только отличные оценки — 100%, получила диплом с отличием. Есть все основания считать, что из нее выработается хороший клиницист и незаурядный научный работник. В связи с изложенным Государственная Экзаменационная Комиссия в составе председателя профессора Гольденберга М.А. и членов профессоров Бирюкова В.Л. и Товбина Б.Г., доцента Мизинова Н.Н. на своем заседании от 30/VI-1947 г. единогласно постановила только в отношении выпускника Главинской Т.А. просить Министерство Здравоохранения об оставлении ее на работе клинического ординато-*

ра. Председатель Государственной Экзаменационной Комиссии лечебного факультета ГГМИ имени С.М. Кирова профессор /подпись/» [2: 11].

В результате Т.А. Главинская была оставлена в клинической ординатуре на кафедре кожных и венерических болезней ГМИ им. С.М. Кирова, а после ординатуры ее направили на работу в Горьковский научно-исследовательский кожно-венерологический институт (НИКВИ), где Тамара Александровна занимала должности младшего научного сотрудника, а затем ученого секретаря этого института.

Тамара Александровна проявила способности к научно-исследовательской работе. Ее учитель и научный руководитель профессор Михаил Петрович Батунин, видя серьезное отношение к делу, всячески поддерживал свою ученицу. Результат не замедлил сказаться: в марте 1952 г. Т.А. Главинская защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Материалы к вопросу о функциональном состоянии печени при сифилисе». В сентябре 1952 г. она заняла должность заведующего кожным отделением, а в период 1953–1961 гг. являлась заместителем директора по научной работе НИКВИ, трудясь также по совместительству на кафедре кожных и венерических болезней ГМИ им. С.М. Кирова.

С 1961 г. она работает в должности доцента на кафедре кожных и венерических заболеваний Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова.

Педагогическая деятельность приносила Тамаре Александровне истинное удовольствие. Ее клинические лекции проходили при переполненной аудитории. Заведующий кафедрой, Заслуженный деятель науки РСФСР, профессор М.П. Батунин отмечал: *«…Занятия со студентами Т.А. Главинской неизменно производили хорошее впечатление. Они проводились путем клинического разбора и демонстрации больных»* [2: 33].

Заслугой Т.А. Главинской являлось и умение привлечь студентов к научной работе, причем в разнообразных ее формах: от подготовки докладов, сообщений до написания научных статей. Она преобразовала студенческий научный кружок в школу молодого дерматовенеролога. Небезынтересно будет отметить, что многие слушатели этой школы занимали призовые места во всесоюзных, республиканских и горьковских (нижегородских) научных студенческих конференциях.

Наряду с учебной, лечебной и консультативной работой Тамара Александровна продолжала заниматься научными исследованиями в решении проблемы коллагенозов в дерматологии. В 1969 г. она успешно защитила докторскую диссертацию «Красная волчанка (некоторые клинические, эндокринологические и метаболические аспекты)». На основании этих исследований ею были определены наиболее рациональные пути патогенетической терапии при этом виде коллагеноза. Следует отметить тот факт, что Высшей аттестационной комиссией диссертация Т.А. Главинской была признана одной из лучших работ по проблеме красной волчанки.

В 1970 г. доцент Т.А. Главинская была избрана по конкурсу на должность заведующего кафедрой кожных и венерических болезней ГМИ им. С.М. Кирова и руководила ею до 1994 г.

Широкая научная эрудиция позволила Тамаре Александровне сосредоточить внимание всего коллектива кафедры на важнейших проблемах современной дерматовенерологии: изучении патогенеза, клиники, диагностики и лечения диффузных болез-

Т.А. Главинская

ней соединительной ткани, подлежащих компетенции дерматологов (красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит), нетрадиционной терапии дерматозов, совершенствовании диагностики и лечения сифилиса.

Т.А. Главинская уделяла особое внимание учебно-методической работе и научной организации учебного процесса. Ее лекции отличались высоким педагогическим мастерством.

Сотрудники кафедры поражались ее исключительной пунктуальности, работоспособности, четкости во всех делах. Она не могла оставаться спокойной, пока не закончено, не выполнено дело. Ее огорчала в людях необязательность. В своих решениях Тамара Александровна избегала таких расплывчатых слов, как «расширить», «повысить», «усилить» и т.д. Была требовательна не только к себе, но и к другим.

Т.А. Главинская уделяла внимание укреплению и воспитанию кадрового состава, повышению профессиональной подготовки сотрудников кафедры. При этом она была высокоэрудированным и внимательным врачом, чутким и обаятельным человеком. Ее манера общения с больными, внимание к ним, проявлявшиеся во время показательных обходов, остались в памяти многих поколений студентов.

6 февраля 1978 г. приказом министра здравоохранения РСФСР В.В. Трофимова было организовано научное объединение Горьковского научно-исследовательского кожно-венерологического института с кафедрой кожных и венерических болезней Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова. Профессор Т.А. Главинская стала его руководителем. В этой должности трудилась до 1994 г.

С 1994 по 2011 г. — профессор кафедры кожных и венерических болезней НГМИ-НижГМА.

Члены Государственной экзаменационной комиссии ГМИ им. С.М. Кирова в 1947 г. прозорливо отметили, что в отношении Т.А. Главинской *«есть все основания считать, что из нее выработается хороший клиницист и незаурядный научный работник».* Действительно, профессор Тамара Александровна Главинская стала известным в нашей стране ученым-дерматовенерологом. Ей принадлежит серия приоритетных экспериментальных работ по изучению с помощью радиоактивных изотопов проницаемости кожи. Результаты этих исследований были применены в диагностических и лечебных целях при дерматозах. Т.А. Главинская предложила ряд нетрадиционных методов лечения хронических, трудно поддающихся воздействию дерматозов (ПУВА-, КВЧ-, лазероозонотерапия). Следует отметить, что изучение патогенеза сифилиса, его патоморфоза послужило основой для совершенствования лечения этого заболевания, разработки комбинированной пенициллинотерапии с иммунокорректорами. Особое внимание было обращено на серорезистентность, ее причины, изыскание новых способов ее устранения при диагностике сифилиса.

Многолетние исследования Т.А. Главинской были посвящены наиболее драматической патологии — диффузным болезням соединительной ткани, подлежащим компетенции дерматологов: красной волчанке, дерматомиозиту, склеродермии. Профессор Главинская разработала новый подход к терапии интегументных форм красной волчанки, предложила приоритетные эффективные способы диагностики, лечения, прогнозирования течения заболевания. Методы диагностики и лечения больных дерматомиозитом, склеродермией были запатентованы. Эти материалы многократно обсуждались не только на отечественных, но и на международных форумах.

Тамара Александровна Главинская написала более 350 научных работ, в том числе главы «Поражения кожи при болезнях соединительной ткани» (совместно с Ю.К. Скригасиным) в 4-томном руководстве «Кожные и венерические болезни» (1996), 19 из них были опубликованы в зарубежной печати. Имела 7 авторских свидетельств и 12 патентов на изобретения.

Под руководством профессора Т.А. Главинской защищено 5 докторских и 19 кандидатских диссертаций.

На протяжении всей жизни помимо профессиональной и научно-педагогической деятельности Т.А. Главинская вела большую общественную работу: была депутатом Горьковского горсовета народных депутатов XV и XVI созывов, на протяжении 10 лет работала внештатным главным специалистом Горьковского облздравотдела, членом Ученого медицинского совета МЗ РСФСР, Проблемной комиссии по дерматовенерологии МЗ РСФСР. Тамара Александровна участвовала в подготовке кадров, осуществляла консультативную и методическую помощь не только в Горьковской области, но и на курируемых НИКВИ территориях (Владимирская, Кировская, Костромская области, Марийская, Мордовская, Татарская и Чувашская АССР).

Профессор Т.А. Главинская являлась членом правления Всесоюзного (1953–1990) и Всероссийского (1950–1996) научных обществ дерматовенерологов. С 1978 г. — бессменный председатель правления Нижегородского общества дерматовенерологов. Ей было присуждено звание Почетного члена Всесоюзного, Всероссийского, Украинского и Чувашского научных обществ дерматовенерологов.

Тамаре Александровне в высшей степени было свойственно чувство нового, то, что сейчас принято называть инновационным мышлением. Она всегда была в курсе современных достижений дерматовенерологии. Участвовала в работе международных конгрессов (Австрия, Франция, Германия, Югославия, Турция, Румыния, Чехословакия и др.), всесоюзных и всероссийских медицинских профильных конференций и съездов, начиная с 1950 г.

Т.А. Главинская была бессменным членом редкол-

легии и ответственным редактором 14 последних сборников научных работ Горьковского НИКВИ Минздрава РФ, регулярно выпускаемых до 1992 г., являлась членом редакционного совета журнала «Вестник дерматологии и венерологии» и «Нижегородского медицинского журнала». Вызывает уважение ее правило скрупулезно проверять и выверять факты, подготовленные к печати. Такое ответственное отношение свойственно не всем.

Многолетняя лечебная, консультативная и научно-педагогическая деятельность профессора Главинской была отмечена наградами: орденом «Знак Почета», медалью ордена «За заслуги перед Отечеством», медалями «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина», «Ветеран труда», «За заслуги перед российской дерматовенерологией», значками «Отличнику здравоохранения», «Почетный донор» и др. Имела Почетную грамоту Минздрава РФ (2004), Почетный диплом «Благодарность Губернатора Нижегородской области» (2005).

Тамара Александровна Главинская прожила большую трудовую жизнь. Ее разносторонняя плодотворная научная и практическая деятельность, активная жизненная позиция, организаторские способности, эрудиция, преданность профессии получили заслуженное признание коллег, учеников и пациентов.

Быстротечно время. Вот уже 10 лет, как нет с нами Тамары Александровны Главинской. Однако можно с уверенностью сказать, что ее имя и дела не забыты и продолжаются на кафедре кожных и венерических болезней Приволжского исследовательского медицинского университета. В музее кафедры есть витрина, в которой представлены научные труды, фото, документы и личные вещи Т.А. Главинской. В библиотеке кафедры — книги из личной библиотеки Тамары Александровны, многие с дарственными надписями ей от известных ученых-медиков: Заслуженных деятелей науки РСФСР профессоров М.П. Батунина, В.Г. Вогралика, Е.М. Тареева, выдающихся ученых профессоров Н.М. Туранова, С.И. Довжанского и многих других.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архив Приволжского исследовательского медицинского университета. Ф. № 2533. Оп. № 3. Д. №1412. *Главинская Тамара Александровна*. Л. 1, 4, 24, 25, 26.

2. Архив Приволжского исследовательского медицинского университета. Ф. № 2533. Оп. № 3а. Д. №1227. *Главинская Тамара Александровна 1924 г.р. Доктор медицинских наук, профессор.* Л. 2об., 4–5, 11, 33, 40, 41, 211–212, 217, 328, 329.

3. Главинская Тамара Александровна. К 85-летию со дня рождения. *Вестник дерматологии и венерологии* 2009; 3: 93–94.

4. *Кто есть кто в Нижегородской области. Who Is Who in Nizhny Novgorod Region*. Вып. 1. Н. Новгород: Агентство "Комсомольская правда–Форпост"; 1998; 384 с.

5. *Кто есть кто в Нижегородской области*. Вып. 2. Н. Новгород: Агентство "Комсомольская правда–Форпост"; 2000; 353 с.

6. Памяти Тамары Александровны Главинской. *Вестник дерматологии и венерологии* 2012; 5: 144.

7. Тамара Александровна Главинская (к 75-летию со дня рождения). *Нижегородский медицинский журнал* 1999; 2: 105–107.

8. *90 лет НижГМА. Нижегородские научные медицинские школы: история и современность.* Под общ. ред. проф. В.В. Шкарина. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2012; 326 с.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.А. Чижова, зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

И.Л. Шливко, д.м.н., зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

И.А. Клеменова, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Чижова Елена Александровна,
e-mail: chizhova_e@pimunn.net

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru