

ISSN 1997-7689

№1 (82)  
2025

# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

[www.medalmanac.ru](http://www.medalmanac.ru)





# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

[www.medalmanac.ru](http://www.medalmanac.ru)



# № 1 (82) 2025

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 — **И.Г. Воловик**  
 Корректор — **А.А. Глотова**  
 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@yandex.ru  
 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



Заказ № 6

Дата выхода в свет 31.03.2025  
 Усл. печ. л. 20,26. 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 Общества 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 ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н. Новгород)

**Жукова О.В.**, д.фарм.н., зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии 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

**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.**, д.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Шливко И.Л.**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «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 — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань)

**Арутюнов Г.П.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАУ 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)

**Благодарова 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)

**Дурново Е.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

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

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

**Иллариошкин 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)

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

**Розинев 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)

**Солонина А.В.**, д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

**Тамразова О.Б.**, д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

**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 им. В.Г. Вогралика 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 рентгеноэндovasкулярной 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 (82) 2025

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

Reviewed scientific-practical medical journal



**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  
**Grechkanov G.O.**, MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University  
**Grigoryev N.Yu.**, MD, DSc, Head of the Department of Clinical Medicine of the National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod  
**Zhukova O.V.**, DSc, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Privolzhsky Research Medical University  
**Karpova I.Yu.**, MD, DSc, 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  
**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.**, MD, 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, FSBEI HE 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 MGUMU 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 MGUMU named after I.M. Sechenov (Moscow)  
**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  
**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)  
**Illarionov 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 MGUMU 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)  
**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)  
**Solonina 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 of 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, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)  
**Helinskaya 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. Pirogov (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)

## 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 **I.G. Volovik**  
Corrector **A.A. Glotova**  
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@yandex.ru

**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** 2025

Order No. 6  
Publication date: 31.03.2025  
Conv. printer's sheets is 20,26  
Printing is 370 copies.

Оригинальные исследования

**Оценка функционального состояния миокарда левого желудочка и анализ изменения толерантности к физическим нагрузкам в процессе механотерапии у пациентов с ранее перенесенным ишемическим инсультом..... 6**  
Е.В. Жарикова, Е.Б. Шахов, В.А. Антонова

**Влияние клинико-anamнестических и лабораторных маркеров на гликемию у пациентов с сахарным диабетом, ассоциированным с экзокринной дисфункцией поджелудочной железы ..... 17**  
Л.А. Луговая, В.А. Кузьмина, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Т.А. Некрасова

Original research

**Assessment of left ventricular myocardial function and analysis of changes in exercise tolerance during mechano-therapy in patients with a history of ischemic stroke... 6**  
E.V. Zharikova, E.B. Shakhov, V.A. Antonova

**Influence of clinical-anamnesic and laboratory markers on glycemia in patients with diabetes mellitus associated with exocrine pancreatic dysfunction..... 17**  
L.A. Lugovaya, V.A. Kuzmina, I.G. Pochinka, L.G. Strongin, T.A. Nekrasova

Современные методы диагностики и лечения

**Состояние функции почек у пациентов с мультифокальным атеросклерозом ..... 29**  
Н.В. Жданкина, Е.В. Абашева, Е.А. Михайлова, Н.С. Лапина

**Хронические периапикальные поражения с различной симптоматикой: местный иммунологический профиль ..... 38**  
Н.В. Багрянцева

**Основные предикторы госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом ..... 47**  
А.Д. Зайцев, Е.С. Коротаева, Л.Ю. Королева, Г.В. Ковалева, В.П. Носов

**Влияние методики сканирования и типа интраорального сканера на качество цифрового оттиска ..... 62**  
М.Ю. Саакян, Н.А. Суханова, И.И. Барышев, Д.В. Брызгалов

**Лечение детей с расщелиной челюстно-лицевой области, отягощенной пороками развития других органов и систем ..... 70**  
Ю.С. Рогожина, С.И. Блохина, Е.С. Бимбас

**Оксид азота как маркер нарушений микроциркуляции при постковидных алопециях..... 82**  
А.Ю. Николаева, О.А. Биткина, И.В. Кошелева, К.Н. Конторщикова, М.В. Преснякова, А.А. Дмитриева, М.Г. Бельчева, Е.В. Биткина

Modern methods diagnosis and treatment

**Renal function in patients with multifocal atherosclerosis ..... 29**  
N.V. Zhdankina, E. V. Abasheva, E.A. Mikhailova, N.S. Lapina

**Chronic periapical lesions with various symptoms: local immunological profile..... 38**  
N.V. Bagryantseva

**Key predictors of in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome ..... 47**  
A.D. Zaitsev, E.S. Korotaeva, L.Yu. Koroleva, G.V. Kovaleva, V.P. Nosov

**Impact of scanning method and type of intraoral scanner on the quality of digital impressions ..... 62**  
M.Yu. Saakyan, N.A. Sukhanova, I.I. Baryshev, D.V. Bryzgalov

**Treatment of children with cleft craniofacial anomalies complicated by congenital malformations of other organs and systems..... 70**  
Yu.S. Rogozhina, S.I. Blokhina, E.S. Bimbasa

**Nitric oxide as a marker of microcirculation disorders in post-Covid alopecia..... 82**  
A.Yu. Nicolaeva, O.A. Bitkina, I.V. Kosheleva, K.N. Kontorchikova, M.V. Presnyakova, A.A. Dmitrieva, M.G. Belcheva, E.V. Bitkina

## Социальные проблемы здоровья

## Social health issues

**Оценка стрессоустойчивости пациентов пожилого и старческого возраста с отсутствием зубов и ксеростомией полости рта..... 92**  
К.Е. Чиркова, Е.А. Лещева, О.А. Успенская, Ж.В. Вечеркина

**Assessment of stress resistance in elderly patients with edentulism and xerostomia ..... 92**  
K.E. Chirkova, E.A. Leshcheva, O.A. Uspenskaya, Zh.V. Vecherkina

**Влияние пандемии COVID-19 на проявления эпидемиологического процесса внебольничной пневмонии .....103**  
Г.Р. Хасанова, С.А. Семенов

**The impact of the COVID-19 pandemic on the manifestations of the epidemic process of community-acquired pneumonia ..... 103**  
G.R. Khasanova, S.A. Semenov

**Оценка заболеваемости микобактериозами населения Республики Марий Эл ..... 113**  
И.В. Петров, М.А. Патышина, Н.Г. Соколова, Л.В. Петрова, А.А. Альмухаметов, Ф.С. Петрова

**The assessment of the incidence of mycobacterial infections in the population of the Mari El Republic ..... 113**  
I.V. Petrov, M.A. Patyashina, N.G. Sokolova, L.V. Petrova, A.A. Almukhametov, F.S. Petrova

**Оценка текущей и перспективной потребности в кадрах с высшим фармацевтическим образованием в Российской Федерации.....126**  
Т.М. Литвинова

**The assessment of current and future demand for specialists with higher pharmaceutical education in the Russian Federation .....126**  
T.M. Litvinova

## Случай из практики

## Case study

**Клинический случай кортикостеромы..... 144**  
Ю.В. Халтурина, Ю.А. Парамонова, Е.М. Поправко, Н.Г. Беляева

**Clinical case of a functional adrenal adenoma..... 144**  
Yu.V. Khalturina, Yu.A. Paramonova, E.M. Popravko, N.G. Belyaeva

**Клинический случай острой цитомегаловирусной инфекции в общеклинической практике ..... 149**  
Е.А. Михайлова, В.В. Тезяев, Н.Г. Беляева

**A clinical case of acute cytomegalovirus infection in general clinical practice ..... 149**  
E.A. Mikhailova, V.V. Tezyaev, N.G. Belayeva

**Трудности диагностики и лечения саркоидоза с поражением почек .....157**  
Е.Н. Соловьянова, Л.В. Бердникова, И.А. Пасхина, И.С. Добротина, О.Н. Авдеева, Е.А. Атаманюк

**Challenges in diagnosing and treating sarcoidosis with kidney involvement .....157**  
E.N. Solovyanova, L.V. Berdnikova, I.A. Paskhina, I.S. Dobrotina, O.N. Avdeeva, E.A. Atamaniuk

## Знаменательные даты

**К 210-летию со дня рождения Е.Б. Еше..... 166**  
Е.А. Чижова, С.В. Немирова

**Нижегородский НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора в годы ВОВ..... 170**  
Н.Н. Зайцева, В.В. Королева, М.С. Снегирева

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ В ПРОЦЕССЕ МЕХАНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАНЕЕ ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

УДК 616.133.33.004.6

3.1.20 — кардиология

Поступила 16.12.2024

**Е. В. Жарикова<sup>1</sup>, Е. Б. Шахов<sup>1,2</sup>, В. А. Антонова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Научно-исследовательский институт — Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б. А. Королева», Нижний Новгород

**Цель исследования** — оценить функциональное состояние миокарда левого желудочка и толерантность к физическим нагрузкам, а также проанализировать изменения гемодинамики больных с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий (ФП) в процессе проводимого механотерапевтического лечения на этапе реабилитации после перенесенного ишемического инсульта (ИИ).

**Материалы и методы.** Обследовано 57 пациентов с перенесенным ИИ. Мужчин было 31 (54,4%), женщин — 26 (45,6%). Средний возраст составил  $60,4 \pm 11,4$  года. Время от перенесенного ИИ —  $16,4 \pm 3,5$  мес. Пациенты были разделены на две группы: без ФП — 41 пациент (группа 1), с ФП — 16 обследуемых (группа 2). Всем пациентам была проведена эхокардиография с оценкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка, объема левого предсердия, индексированного по площади поверхности тела (LAVI), оценка глобального продольного стрейна левого желудочка (GLS ЛЖ). В 1-й и на 12-й день реабилитации во время выполнения механотерапии на аппарате RECK MOTomed muvi (RECK, Германия) оценивались показатели гемодинамики. Для анализа переносимости нагрузок рассчитывался показатель максимального потребления кислорода (МПК).

**Результаты.** У пациентов с ФП по сравнению с обследуемыми группы 1 GLS ЛЖ был достоверно выше (GLS ЛЖ в группе 2:  $-13,2 \pm 2,2\%$ ; GLS ЛЖ в группе 1:  $-16,4 \pm 1,8\%$ ;  $p=0,0001$ ). Показатель ФВ ЛЖ был также достоверно выше у пациентов группы 2, чем у пациентов группы 1. Значение LAVI у пациентов с ФП было достоверно большим, чем у пациентов без ФП (LAVI в группе 2 —  $42,1 \pm 17,5$  мл/м<sup>2</sup>; LAVI в группе 1 —  $20,1 \pm 7,9$  мл/м<sup>2</sup>;  $p=0,00002$ ). У пациентов с ФП показатель МПК был достоверно ниже, чем у пациентов без ФП, как на старте, так и на этапе завершения реабилитации.

**Заключение.** У больных с ИИ и ФП, в анамнезе наблюдается исходное достоверно более значимое снижение систолической функции и достоверно более выраженное исходное нарушение показателя GLS по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Несмотря на достоверное увеличение основных показателей системной гемодинамики на пике физической активности и увеличение дистанции нагрузки в обеих исследуемых группах, у больных с ФП наблюдается более низкий уровень МПК в 1-й и 12-й день механотерапии.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; эхокардиография; глобальный продольный стрейн левого желудочка; механотерапия; максимальное потребление кислорода.

## ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL FUNCTION AND ANALYSIS OF CHANGES IN EXERCISE TOLERANCE DURING MECHANOTHERAPY IN PATIENTS WITH A HISTORY OF ISCHEMIC STROKE

E. V. Zharikova<sup>1</sup>, E. B. Shakhov<sup>1,2</sup>, V. A. Antonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Scientific Research Institute — Specialized Cardiac Surgical Clinical Hospital named after Academician B. A. Korolev, Nizhny Novgorod

**Objective.** The study aims to assess left ventricular myocardial function and exercise tolerance, as well as analyze hemodynamic changes in patients with sinus rhythm and atrial fibrillation (AF) during mechanotherapy-based rehabilitation following ischemic stroke (IS).

**Materials and methods.** A total of 57 patients with a history of IS were examined. The study included 31 men (54.4%) and 26 women (45.6%), with an average age of  $60.4 \pm 11.4$  years. The time since IS was  $16.4 \pm 3.5$  months. Patients were divided into two groups: those without AF (Group 1,  $n=41$ ) and those with AF (Group 2,  $n=16$ ). All patients underwent echocardiography to assess left ventricular ejection fraction (LVEF), left atrial volume indexed to body surface area (LAVI), and global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle. Hemodynamic parameters were evaluated on Days 1 and 12 of rehabilitation during mechanotherapy using the RECK MOTomed muvi device (RECK, Germany). To analyze exercise tolerance, the maximal oxygen consumption ( $VO_2$  max) was calculated.

**Results.** In patients with AF, compared to those in Group 1, left ventricular GLS was significantly higher (Group 2:  $-13.2 \pm 2.2\%$ ; Group 1:  $-16.4 \pm 1.8\%$ ;  $p=0.0001$ ). LVEF was also significantly lower in Group 2 than in Group 1. LAVI values were significantly higher in patients with AF compared to those without AF (Group 2:  $42.1 \pm 17.5$  mL/m<sup>2</sup>; Group 1:  $20.1 \pm 7.9$  mL/m<sup>2</sup>;  $p=0.00002$ ). The  $VO_2$  max value was significantly lower in patients with AF than in those without AF, both at baseline and at the end of rehabilitation.

**Conclusion.** Patients with a history of IS and AF exhibit a significantly greater initial reduction in systolic function and a more pronounced impairment in GLS compared to patients with sinus rhythm. Despite a significant increase in key systemic hemodynamic parameters at peak physical activity and an increase in exercise distance in both study groups, patients with AF demonstrated consistently lower  $VO_2$  max on both Day 1 and Day 12 of mechanotherapy.

**Key words:** ischemic stroke; echocardiography; left ventricular global longitudinal strain; mechanotherapy; maximal oxygen consumption.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания являются ведущими причинами смертности и инвалидизации населения во всем мире [1, 2]. У значительной части пациентов после перенесенного ишемического инсульта (ИИ) в раннем восстановительном периоде одними из причин фатальных осложнений являются большие неблагоприятные кардиоваскулярные события. Принимая во внимание этот факт, ведущие научные центры в настоящее время уделяют пристальное внимание модификации подходов к лечению пациентов с нарушением кровоснабжения головного мозга и кардиологическим анамнезом [3].

Эхокардиография (эхоКГ) является обязательной методикой для оценки функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с инсультом [4]. Однако, основные эхокардиографические показатели состояния миокарда левого желудочка, полученные в процессе соблюдения стандартного протокола эхоКГ, могут не полностью отражать нарушение функции ЛЖ на самых начальных стадиях ее проявления [5]. Одним из перспективных неинвазивных диагностических методов, позволяющих на ранних эта-

пах заболевания оценить функцию ЛЖ, является трансторакальная эхоКГ с количественной оценкой деформационных изменений миокарда на основе трехмерной регистрации смещения сегментов сердечной мышцы — методика «speckle-tracking» [4, 5]. Оценку деформационных свойств миокарда применяют как дополнительный метод обследования для прогнозирования вероятности развития фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с сочетанной кардиологической и неврологической патологией [4, 5].

Для пациентов после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) характерно ограничение двигательной активности, что приводит к ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы. В этой связи реабилитация является обязательным компонентом лечения ишемического повреждения головного мозга для восстановления активности пациентов. Физические упражнения различной степени интенсивности выступают в роли важнейших аспектов восстановительного лечения и способствуют снижению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [4, 5]. Дозированное, своевременное и контролируемое расширение физической активности больных с перенесенным ИИ оказывает бла-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 — без ФП (n=41)	Группа 2 — с ФП (n=16)	p
Возраст (среднее±σ), лет	58,0±11,1	66,0±17,6	0,51
Мужчины/женщины, %	44/56	50/50	0,84
Артериальная гипертензия, n (%)	40 (98)	16 (100)	0,96
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	16 (39)	16 (100)	0,06
Сахарный диабет, n (%)	14 (34)	6 (38)	0,69
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	19 (46)	12 (75)	0,11

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий.

гоприятное воздействие на состояние сердечно-сосудистой системы, приводя к снижению рисков развития сердечно-сосудистых осложнений [4–6]. С целью оценки толерантности к физическим нагрузкам золотым стандартом является проведение эргоспирометрии [7]. Однако тяжесть состояния пациентов с перенесенным ишемическим инсультом зачастую не позволяет адекватно провести данное обследование. В связи с этим с целью определения толерантности к физическим нагрузкам пациентов после ОНМК применяется математический расчет показателя максимального потребления кислорода (МПК) как интегрального параметра оценки гемодинамики при проведении механотерапии [7].

**Цель исследования** — оценить функциональное состояние миокарда левого желудочка и толерантность к физическим нагрузкам, а также проанализировать изменения гемодинамики у больных с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий в процессе механотерапевтического лечения на этапе реабилитации после перенесенного ишемического инсульта.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения медицинской реабилитации пациентов с заболеваниями центральной нервной системы Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» в период с 2023 по 2024 год проведено обследование 57 пациентов с перенесенным ишемическим инсультом: мужчин — 31 (54%) и женщин — 26 (46%). Средний возраст больных составил  $60,4 \pm 11,4$  года, время от перенесенного ИИ до начала реабилитационного лечения —  $16,4 \pm 3,5$  мес

Все обследуемые были разделены на две сопоставимые группы: группа 1 — больные без ФП и группа 2 — пациенты с ФП. По шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) у всех пациентов было 4 балла. Перед началом реабилитационного этапа лечения всех пациентов обследовали на наличие факторов сердечно-сосудистого риска, та-

ких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная и почечная недостаточность, фибрилляция предсердий (табл. 1).

При поступлении в стационар всем обследуемым пациентам проводилась оценка медикаментозной терапии, а также коррекция неврологического и кардиологического лечения в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, порядками и стандартами оказания медицинской помощи. Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы получали гиполипидемическую и гипотензивную терапию. Все пациенты без ФП получали антиагреганты, а пациенты с ФП — антикоагулянты.

Обследуемым пациентам перед началом реабилитации проводилась эхоКГ на ультразвуковом аппарате General Electric Vivid 7S (США) с помощью секторного фазированного датчика M5Sc с частотой 1,5–4,6 МГц. Особое внимание для оценки функционального состояния миокарда ЛЖ уделялось эхокардиографическим параметрам, таким как конечный диастолический объем (КДО) и систолический объем (КСО) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Объем левого предсердия измеряли по биплановому методу Симпсона и индексировали по площади поверхности тела ( $\text{мл}/\text{м}^2$ ) — показатель LAVI.

При проведении эхоКГ акцент был сделан на изучении глобального продольного стрейна левого желудочка (global longitudinal strain — GLS). Оценка GLS проводилась с использованием программного обеспечения General Electric Medical Systems (США) в автоматическом режиме. GLS ЛЖ измеряли с помощью технологии speckle-tracking в апикальных четырехкамерной, двухкамерной и пятикамерной проекциях. Оценивались кривые продольной деформации для 16 сегментов левого желудочка (рис. 1).

В исследование включались пациенты с перенесенным ишемическим инсультом, имеющие возможность выполнения механотерапевтической реабилитационной программы на аппарате RECK MOTOMed muvi (RECK, Германия). Пациенты с те-

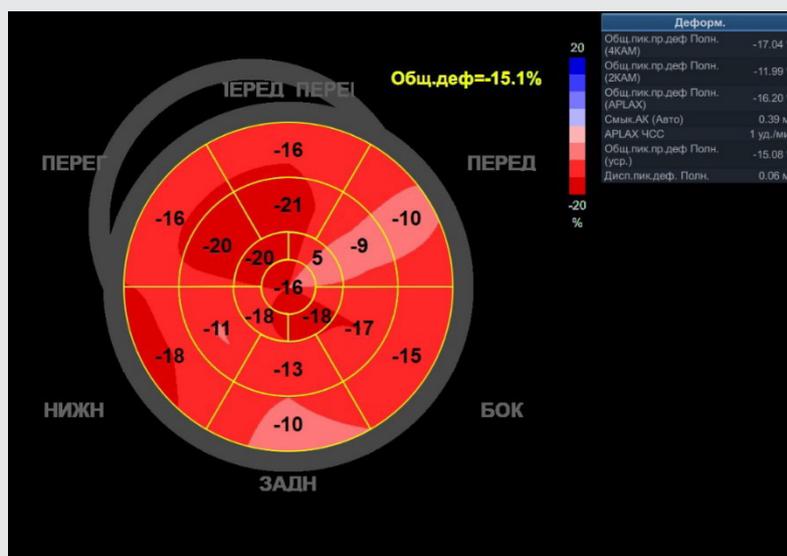


Рис. 1. Пример расчета показателя GLS у пациента с синусовым ритмом

трапарезом, неспособные выполнить нагрузочные тесты, не включались в исследование.

Механотерапия проводилась в стационаре ежедневно на аппарате RECK MOTomed muvi (RECK, Германия). В 1-й день и на 12-й день реабилитации во время выполнения нагрузки оценивались артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) на старте, во время физической активности и в период отдыха. Особое внимание уделялось оценке показателя систолического артериального давления (САД), преимущественно изменяющегося при нарастании физической нагрузки [6, 7]. Анализ показателей аппарата RECK MOTomed muvi (RECK, Германия) проводился по следующим критериям для рук и ног: общая продолжительность нагрузки в минутах (мин), общая дистанция нагрузки в километрах (км), частота вращения в оборотах в минуту (об/мин), мощность вращения в ваттах (Вт). Больше внимание уделялось общей дистанции нагрузки как результирующему показателю механотерапии за период тренировки. Максимальное время проведения нагрузки составляло

10 мин. Критериями прекращения нагрузки являлись: усталость пациента, боли в конечностях, повышение АД более 180/90 мм рт. ст., достижение субмаксимальной ЧСС.

Дополнительно для оценки реакции гемодинамики на физическую нагрузку в ходе механотерапии у обследуемых больных рассчитывался показатель максимального потребления кислорода. Расчет МПК проводился по формуле Добельна с учетом значений мощности проводимой нагрузки, ЧСС и возраста пациента в годах [7].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета Statistica 12. Данные представлены в виде  $P \pm \sigma$ , где  $P$  — процентная доля,  $\sigma$  — стандартное отклонение процентной доли, так как генеральная совокупность была однородной, а выборка из нее — репрезентативной. Анализ количественных данных проводили, используя непараметрические методы статистической обработки результатов исследований в малых группах. Статистический анализ внутригрупповых изменений исследуемых данных выполнялся с помощью критерия Вилкоксона, а сравнение резуль-

Таблица 2

## Эхокардиографические показатели у пациентов в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 – без ФП (n=41)	Группа 2 – с ФП (n=16)	U-критерий Манна-Уитни (p)
GLS (среднее±σр), %	-16,4±1,8	-13,2±2,2	0,0001
ФВ ЛЖ (среднее±σр), %	59,0±4,7	52,0±5,9	0,001
КДО ЛЖ, мл	85,0±23,8	84,9±26,9	0,22
КСО ЛЖ, мл	35,0±11,9	40,1±13,8	0,08
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	20,1±7,9	42,1±17,5	0,00006

Примечания: GLS — глобальный продольный стрейн левого желудочка; КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка; LAVI — индекс объема левого предсердия; ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 3

## Сравнительная оценка показателей гемодинамики в исследуемых группах на старте и пике нагрузки при проведении механотерапии

Показатели	Группа 1 – без ФП (n=41)	Группа 2 – с ФП (n=16)
ЧСС (уд/мин), 1-й день реабилитации: до нагрузки на пике нагрузки	75,2±12,0 87,3±15,4	81,2±13,3 97,7±24,1
p* (критерия Вилкоксона)	0,000001	0,0005
САД (мм рт. ст.), 1-й день реабилитации: до нагрузки на пике нагрузки	128,5±13,4 141,2±18,3	123,3±11,06 132,4±15,5
p* (критерия Вилкоксона)	0,000005	0,011
ЧСС (уд/мин), 12-й день реабилитации: до нагрузки на пике нагрузки	70,7±8,0 88,2±11,0	79,6±12,5 93,1±16,6
p* (критерия Вилкоксона)	0,000001	0,0007
САД (мм рт. ст.), 12-й день реабилитации: до нагрузки на пике нагрузки	126,6±10,0 142,6±15,9	124,2±8,2 132,8±13,8
p* (критерия Вилкоксона)	0,000001	0,006

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; \* — статистическая значимость различий до и после нагрузки.

Таблица 4

Сравнительная оценка переносимости нагрузки в процессе механотерапии между группами 1 и 2

Показатели		Группа 1 (n=41)	Группа 2 (n=16)	U-критерий Манна-Уитни (p)
1-й день реабилитации: общая дистанция нагрузки, км	верхние конечности	1,73±0,73	1,28±0,43	0,08
	нижние конечности	1,85±1,01	1,41±0,58	0,35
12-й день реабилитации: общая дистанция нагрузки, км	верхние конечности	2,09±0,90	1,8±0,64	0,87
	нижние конечности	2,28±1,02	1,83±0,9	0,65

Таблица 5

Сравнительный анализ показателей максимального потребления кислорода в исследуемых группах

МПК	Группа 1 — без ФП (n=41)	Группа 2 — с ФП (n=16)
1-й день реабилитации: МПК	25,8±11,0	16,8±6,1
12-й день реабилитации: МПК	24,8±7,2	16,8±7,0
p* (критерия Вилкоксона)	0,72	0,93

Примечания: МПК — максимальное потребление кислорода; \* — статистическая значимость различий в 1-й и 12-й день реабилитационного лечения.

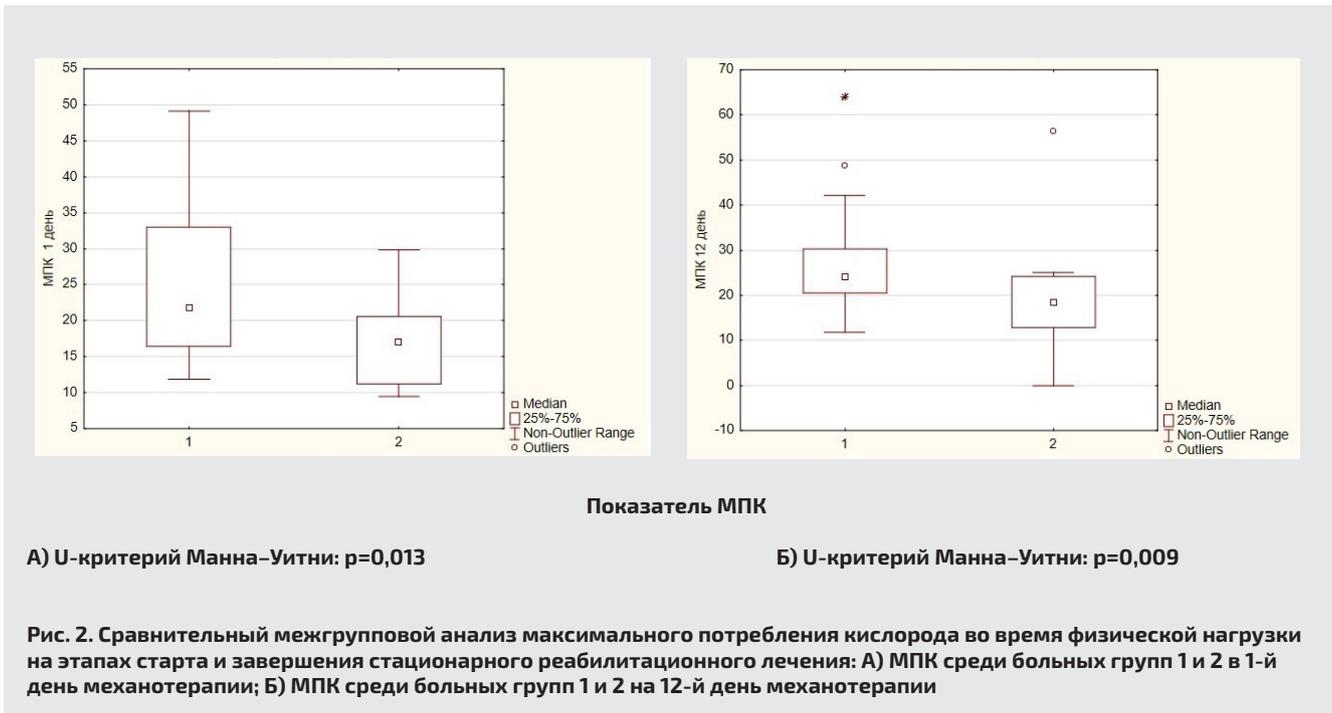
татов в двух исследуемых независимых группах — с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Анализ картины эхоКГ у наблюдаемых пациентов продемонстрировал, что показатель GLS у больных с перенесенным ИИ значимо отличался от нормальных значений ( $-15,3 \pm 2,5\%$ ). У пациентов с ФП (группа 2) показатель GLS ЛЖ был достоверно выше по сравнению с обследуемыми группы 1 (без ФП):  $-13,2 \pm 2,2\%$  в группе 2;  $-16,4 \pm 1,8\%$  в группе 1;  $p=0,0001$ . Показатель ФВ ЛЖ у пациентов группы 2 был достоверно ниже, чем у пациентов группы 1 ( $52,0 \pm 5,9\%$  в группе 2;  $59,0 \pm 4,7\%$  в группе 1;  $p=0,001$ ). Достоверных межгрупповых различий

в отношении показателя КСО ( $40,1 \pm 13,8$  мл в группе 2;  $35,0 \pm 11,9$  мл в группе 1;  $p=0,08$ ) и КДО ( $84,9 \pm 26,9$  мл в группе 2;  $85,0 \pm 23,8$  мл в группе 1;  $p=0,22$ ) выявлено не было. Значение LAVI у пациентов с ФП ( $42,1 \pm 17,5$  мл/м<sup>2</sup> в группе 2;  $20,1 \pm 7,9$  мл/м<sup>2</sup> в группе 1;  $p=0,00002$ ) было достоверно большим, чем у пациентов без ФП (табл. 2).

По результатам механотерапии было установлено, что в обеих группах отмечается достоверное увеличение общей дистанции нагрузки на 12-й день механотерапии. Так, в группе 1 общая дистанция нагрузки, выполняемая верхними конечностями, к 12-му дню реабилитации достигла  $2,09 \pm 0,99$  км ( $p=0,001$ ), а общая дистанция, выполняемая нижними конечностями, составила  $2,28 \pm 1,02$  км ( $p=0,002$ ). В группе 2 общая дистанция нагрузки, выполняемая



верхними конечностями, к 12-му дню достигла  $1,80 \pm 0,64$  км ( $p=0,012$ ), а общая дистанция, выполняемая нижними конечностями, составила  $1,83 \pm 0,90$  км ( $p=0,034$ ).

У пациентов обеих групп отмечалось достоверное увеличение показателей ЧСС и САД на пике нагрузки в первый и 12-й день реабилитации (табл. 3).

Проводя межгрупповой сравнительный анализ переносимости механотерапии в начале и в конце стационарного реабилитационного лечения, мы не выявили достоверных различий в отношении общей дистанции нагрузки, выполняемой верхними и нижними конечностями (табл. 4).

Достоверного изменения значений МПК в процессе физической нагрузки к 12-му дню реабилитационного лечения в обеих группах не было выявлено (табл. 5).

При межгрупповом сравнении динамики показателя максимального потребления кислорода при физической нагрузке у больных с ФП (группа 2) были отмечены достоверно более низкие значения МПК как на старте, так и во время завершения реабилитационного лечения (рис. 2).

Изменения значений максимального потребления кислорода достоверно коррелировали с изменениями показателей LAVI ( $p=0,0004$ ) и GLS ( $p=0,0008$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Опираясь на результаты работ L. Roever с соавт., 2022 [8] в области кардионеврологии, при планировании нашего исследования мы сделали акцент на изучении показателей, характеризующих исходное изменение функционального состояния миокарда ЛЖ, и анализе результатов, позволяющих оценить эффективность сочетанного кардиологического и неврологического лечения пациентов, перенесших ИИ и находящихся на этапе реабилитации. В ходе исследования было отмечено, что показатель GLS ЛЖ исходно достоверно выше в абсолютных значениях у пациентов с ФП в анамнезе (см. табл. 2). Показатель ФВ ЛЖ был достоверно ниже, а значение LAVI было достоверно большим у пациентов с ФП по сравнению с группой больных без ФП (см. табл. 2). Подобная динамика изучаемых нами

функциональных показателей миокарда ЛЖ демонстрируется в исследованиях J.Chen с соавт., 2023 [9] и H.Kamel с соавт., 2021 [10], доказывающих, что у пациентов с фибрилляцией предсердий даже в отсутствие значимых клинических проявлений достоверно чаще наблюдаются признаки хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца на начальных этапах их проявления, что объясняет худшие значения исходных показателей GLS, ФВ и LAVI у пациентов группы 2 [9–11].

Значимыми для нас явились результаты анализа механотерапии, проводимой больным после ИИ. В обеих группах на 12-й день реабилитационного лечения по сравнению с первым днем механотерапии отмечалось достоверное увеличение общей дистанции нагрузки, выполняемой верхними и нижними конечностями, а также достоверное увеличение показателей ЧСС и САД на максимуме нагрузки в 1-й и 12-й день реабилитации (см. табл. 3). Однако достоверного увеличения МПК к 12-му дню в обеих группах не отмечалось.

Подобная клиническая ситуация может быть объяснена исследованиями Q.Meі, 2023 [12], доказывающими позитивное влияние комплексной кардионеврологической терапии на скорость и полноту реабилитации пациентов после перенесенного ИИ, а также на улучшение переносимости физической нагрузки в процессе восстановительного лечения.

У пациентов группы 2 отмечены достоверно более низкие значения МПК как на старте, так и на этапе завершения реабилитационного лечения, что говорит о более низкой толерантности к нагрузкам пациентов с ФП. Более низкий уровень физической подготовки, очевидно, связан с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, смертности от всех причин и уровнем смертности [13].

Нами была выявлена достоверная корреляционная взаимосвязь динамики показателя МПК и изменений LAVI, GLS. Подобные наблюдения могут быть объяснены исследованиями В.В. Волкова

и Р.В. Тамбовцевой, 2024 [7] и К.Poretti с соавт., 2024 [14], которыми было доказано, что показатель МПК является важным интегральным критерием, отражающим взаимосвязь между функцией сердечной мышцы, реакцией сердечно-сосудистой системы, а также изменениями центральной гемодинамики пациента в ответ на увеличивающуюся физическую нагрузку и индивидуальной переносимостью механотерапевтического воздействия.

Ряд недостоверных тенденций, полученных при анализе результатов механотерапии и динамики показателя МПК у больных с синусовым ритмом и ФП в анамнезе, может быть связан с необходимостью комплексного анализа проводимого терапевтического лечения. По мнению К.Poretti с соавт., 2024 [14], в мировой клинической практике остается не до конца изученной взаимосвязь между коррекцией кардиологического лечения пациентов с ишемическим инсультом на фоне нарушений сердечного ритма и позитивным эффектом механотерапии в процессе реабилитации. Подобная гипотеза, по нашему мнению, требует более детальной проверки в будущих научных работах.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства пациентов с ранее перенесенным ишемическим инсультом наблюдается исходное нарушение показателя глобального продольного стрейна левого желудочка. У больных с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий в анамнезе наблюдается исходное достоверно более значимое повышение систолической функции левого желудочка, показателя GLS ЛЖ по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Несмотря на достоверное увеличение основных показателей системной гемодинамики на пике физической активности и дистанции нагрузки на 12-й день в обеих группах, у больных с фибрилляцией предсердий в анамнезе исходно наблюдается более низкий уровень толерантности к физическим нагрузкам, что необходимо учитывать в процессе реабилитации.

Для получения более убедительных доказа-

тельств взаимосвязи изменений функционального состояния миокарда левого желудочка и реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку в процессе механотерапии в будущем требуются дополнительные исследования, включающие оценку особенностей кардионеврологического терапевтического лечения пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

**Конфликта интересов** не отмечено.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Krittanawong C., Isath A., Kaplin S., Virk H.U.H., Fogg S., Wang Z., Shepanek M., Scheuring R.A., Lavie C.J. Cardiovascular disease in space: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 2023; 81: 33–41, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.07.009>.
2. Goodman G.W., Do T.H., Tan C., Ritzel R.M. Drivers of chronic pathology following ischemic stroke: a descriptive review. *Cell Mol Neurobiol* 2023; 44(1): 7, <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01437-2>.
3. Abdelnaby R., Charalambous D., Mohamed K.A., Ebrahim M.A., El-Din El-Agawy M.S., Wiesmann M., Schulz J.B., Nikoubashman O., Reich A., Pinho J. Factors associated with the laterality of cardioembolic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2023; 32(12): 107460, <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107460>.
4. Hu J., Lee A.Y., Nakagawa K., Vu K., Khan Z.R., Tanoue M. Yield of echocardiography with bubble studies among acute ischemic stroke patients. *J Clin Med* 2024; 13(21): 6555, <https://doi.org/10.3390/jcm13216555>.
5. Ozturk U., Ozturk O. Assessment of left atrial function by strain in patients with acute ischemic stroke left atrial function and acute stroke. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2021; 67(1): 71–76, <https://doi.org/10.1590/1806-9282.67.01.20200303>.
6. Park S.H., Kim Y., Lee M., Lee S.H., Bae J.S., Lee J.H., Kim T.J., Ko S.B., Jeong S.W., Kim D.E., Ryu W.S. The usefulness of global longitudinal peak strain and left atrial volume index in predicting atrial fibrillation in patients with ischemic stroke. *Front Neurol* 2024; 14: 1287609, <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1287609>.
7. Волков В.В., Тамбовцева П.В. Влияние скорости прироста нагрузки во время тестирования на ручном эргометре на максимальное потребление кислорода: систематический обзор. *Современные вопросы биомедицины* 2024; 8(1), [https://doi.org/10.24412/2588-0500-2024\\_08\\_01\\_4](https://doi.org/10.24412/2588-0500-2024_08_01_4). Volkov V.V., Tambovtseva R.V. Influence of load rate on maximum oxygen consumption during upper-body testing: a systematic review. *Sovremennye voprosy biomeditsiny* 2024; 8(1), [https://doi.org/10.24412/2588-0500-2024\\_08\\_01\\_4](https://doi.org/10.24412/2588-0500-2024_08_01_4).
8. Roever L., Durães A.R., Pontes-Neto O.M. CardioNeurology: basic, translational and clinical research. *Front Cardiovasc Med* 2023; 9: 1114419, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1114419>.
9. Chen J., Zhao Y., Ma C., Du X., He Y., Li H. Left atrial deformation and risk of transient ischemic attack and stroke in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(4): e32745, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032745>.
10. Kamel H., Bartz T.M., Longstreth W.T. Jr., Elkind M.S.V., Gottdiener J., Kizer J.R., Gardin J.M., Kim J., Shah S. Cardiac mechanics and incident ischemic stroke: the cardiovascular health study. *Sci Rep* 2021; 11(1): 17358, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96702-z>.
11. Gao Q., Liu P., Lv T., Yang Y., Zhang P. Utility of speckle-tracking echocardiography for predicting atrial fibrillation following ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2022; 38(8): 1771–1780, <https://doi.org/10.1007/s10554-022-02570-7>.
12. Mei Q. Exercise and biomechanical intervention in the prevention, management and rehabilitation of neuromusculoskeletal disorders. *Front Physiol* 2023; 14: 1260147, <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1260147>.
13. Саргсян В.Д. Физическая нагрузка в профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы: две стороны одной медали. *Профилактическая медицина* 2023; 26(10): 117–122, <https://doi.org/10.17116/profmed20232610117>. Sargsyan V.D. Physical activity for prevention of cardiovascular diseases: two sides of the same medal. *Profilakticheskaya meditsina* 2023; 26(10): 117–122, <https://doi.org/10.17116/profmed20232610117>.
14. Poretti K., Ghodossi N., Martin J., Eddo O., Cortes N., Clark N.C. The nature of rehabilitation programs to improve musculoskeletal, biomechanical, functional, and patient-reported outcomes in athletes with ACL reconstruction:

a scoping review. *Sports Health* 2024; 16(3): 390–395, <https://doi.org/10.1177/19417381231158327>.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

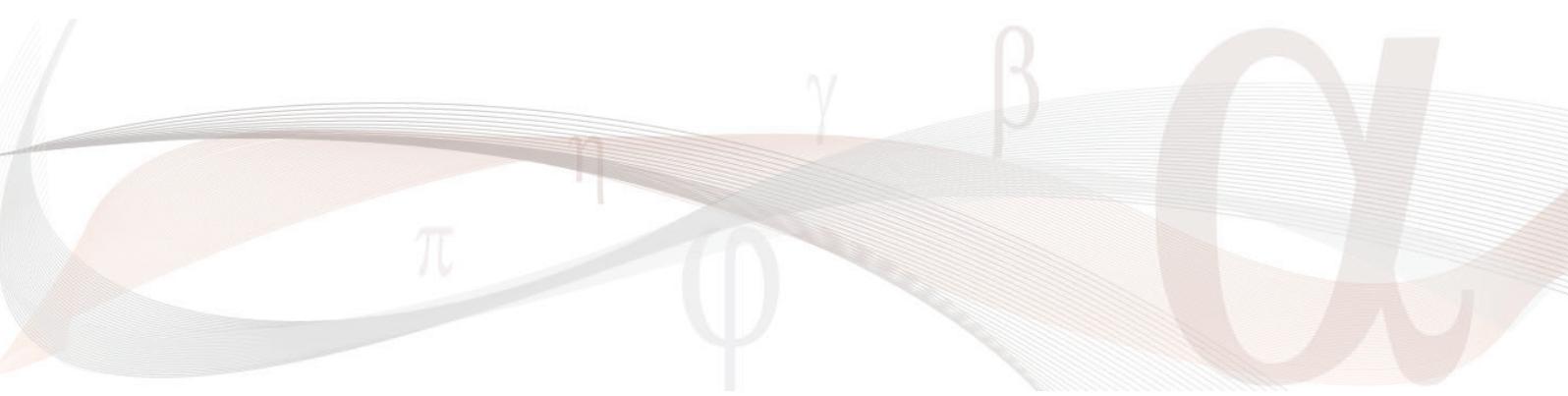
**Е. В. Жарикова**, врач-кардиолог отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушениями функций центральной нервной системы Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород;

**Е. Б. Шахов**, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению (РЭДил) отделения РЭДил ГБУЗ НО «НИИ-СККБ имени академика Б.А. Королева»; д.м.н.,

профессор кафедры РЭДил ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**В. А. Антонова**, к. м. н., врач-невролог, зав. отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушениями функций центральной нервной системы Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород.

**Для контактов:** Жарикова Елена Владимировна, e-mail: [elena21102005@yandex.ru](mailto:elena21102005@yandex.ru)



# ВЛИЯНИЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ НА ГЛИКЕМИЮ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ЭКЗОКРИННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 616.441-008.63; 616.13

3.1.19 — эндокринология

Поступила 22.01.2025

**Л.А. Луговая<sup>1</sup>, В.А. Кузьмина<sup>1</sup>, И.Г. Починка<sup>1,2</sup>, Л.Г. Стронгин<sup>1</sup>, Т.А. Некрасова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород

**Цель.** Исследовать и оценить влияние клинико-anamнестических и лабораторных данных на течение и особенности сахарного диабета, ассоциированного с экзокринной дисфункцией поджелудочной железы (СдсЭДПЖ).

**Материалы и методы.** Ретроспективное исследование с включением 84 пациентов, поступивших в эндокринологическое отделение ГКБ № 13 г. Нижнего Новгорода с диагнозом СдсЭДПЖ. Выполнен анализ анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также проведенного лечения и степени коррекции гликемии с учетом типа госпитализации (плановая, экстренная).

**Результаты.** Медиана возраста пациентов составила 47 лет, медиана длительности СдсЭДПЖ — 2 года, а хронического панкреатита (ХП) как патологии поджелудочной железы (ПЖ) — 7 лет. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от типа госпитализации (экстренная и плановая, n=56 и n=28 соответственно). Межгрупповых различий в длительности СдсЭДПЖ не отмечалось, тогда как длительность ХП была больше во 2-й группе и составила 5 [1,5; 19,5] и 8 [5; 21] лет (p<0,001) соответственно. Госпитализация отличалась большей длительностью в группе экстренно госпитализированных. В этой же группе чаще отмечались жалобы на тошноту (25 и 3,6%, p=0,015), значимо более высокие уровни СОЭ (21 [11; 34] и 12 [6; 26] мм/ч, p=0,043) и тенденция к более низкому уровню гемоглобина (137 [120; 153] и 145 [135; 154], p=0,055). Корреляционный анализ показал наличие прямой связи длительности госпитализации и уровня глюкозы крови с повышением СОЭ только в группе 1 (p<0,05). Диету соблюдали чаще пациенты группы плановой госпитализации (1,8 и 17,8%, p<0,05). При сравнении распространенности диабетических осложнений выявлено, что в группе планово госпитализированных пациентов преобладала диабетическая полинейропатия (ДПНП) (p<0,001), тогда как в группе экстренно госпитализированных чаще отмечалось развитие кетоацидоза (p=0,006).

Для нормализации уровня гликемии в обеих группах чаще назначалась инсулинотерапия в базис-болюсном режиме. Потребность в инсулине не имела межгрупповых различий. Ингибиторы протонной помпы и заместительная ферментная терапия (ЗФТ) для лечения ХП были назначены 48% пациентов группы 1 и 28% пациентов группы 2.

При выписке медиана гликемии натощак имела тенденцию к более высоким значениям в 1-й группе наблюдения:

7,8 vs 6,7 ммоль/л ( $p=0,085$ ). Корреляционный анализ показал наличие положительной связи уровня глюкозы крови с уровнем СОЭ ( $r=0,5447$ ,  $p<0,05$ ) и обратную связь с уровнем гемоглобина ( $r=-0,3601$ ,  $p<0,05$ ) только в 1-й группе, что может свидетельствовать в пользу негативного влияния обострения ХП на углеводный обмен и успешность его компенсации.

**Заключение.** Экстренная госпитализация пациентов с СДсЭДПЖ зачастую обусловлена декомпенсацией углеводного обмена на фоне обострения основного заболевания. Причиной же плановой госпитализации чаще является необходимость лечения поздних осложнений СДсЭДПЖ. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с СДсЭДПЖ и своевременное лечение экзокринной дисфункции ПЖ могут улучшить степень компенсации углеводного обмена.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; экзокринная дисфункция поджелудочной железы; хронический панкреатит; гликемия.

## INFLUENCE OF CLINICAL-ANAMNESTIC AND LABORATORY MARKERS ON GLYCEMIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH EXOCRINE PANCREATIC DYSFUNCTION

L.A. Lugovaya<sup>1</sup>, V.A. Kuzmina<sup>1</sup>, I.G. Pochinka<sup>1,2</sup>, L.G. Strongin<sup>1</sup>, T.A. Nekrasova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Municipal clinical hospital № 13 Avtozavodsky district, Nizhny Novgorod

**Objective.** To investigate and assess the impact of clinical-anamnestic and laboratory data on the course and characteristics of diabetes mellitus associated with exocrine pancreatic dysfunction (DM-EPD).

**Materials and methods.** A retrospective study included 84 patients admitted to the endocrinology department of City Clinical Hospital No. 13 in Nizhny Novgorod with a diagnosis of DM-EPD. An analysis of anamnestic, clinical-laboratory, and instrumental data, as well as treatment effectiveness and glycemic control, was conducted considering the type of hospitalization (elective or emergency).

**Results.** The median patient age was 47 years, with a median DM-EPD duration of 2 years and chronic pancreatitis (CP) duration of 7 years. Patients were divided into two groups based on the type of hospitalization: emergency hospitalization group ( $n = 56$ ); elective hospitalization group ( $n = 28$ ).

No significant intergroup differences were observed in DM-EPD duration; however, CP duration was significantly longer in the elective hospitalization group (5 [1.5; 19.5] vs. 8 [5; 21] years,  $p < 0.001$ ). Emergency hospitalization was associated with a longer hospital stay and more frequent complaints of nausea (25% vs. 3.6%,  $p = 0.015$ ). The emergency group also had significantly higher ESR levels (21 [11; 34] vs. 12 [6; 26] mm/h,  $p = 0.043$ ) and a trend toward lower hemoglobin levels (137 [120; 153] vs. 145 [135; 154] g/L,  $p = 0.055$ ).

A correlation analysis revealed a direct relationship between hospitalization duration, blood glucose levels, and increased

ESR only in the emergency hospitalization group ( $p < 0.05$ ). Dietary adherence was more common among electively hospitalized patients (1.8% vs. 17.8%,  $p < 0.05$ ).

Regarding diabetes complications, diabetic polyneuropathy (DPN) was more prevalent in the elective hospitalization group ( $p < 0.001$ ), whereas diabetic ketoacidosis (DKA) was more frequent in the emergency group ( $p = 0.006$ ).

To achieve glycemic control, both groups predominantly received basal-bolus insulin therapy, with no significant differences in insulin requirements between the groups. Proton pump inhibitors and enzyme replacement therapy (ERT) for CP treatment were prescribed to 48% of patients in the emergency group and 28% in the elective group.

At discharge, fasting blood glucose levels tended to be higher in the emergency group (7.8 vs. 6.7 mmol/L,  $p = 0.085$ ). Correlation analysis showed a positive association between blood glucose levels and ESR ( $r = 0.5447$ ,  $p < 0.05$ ) and a negative correlation between blood glucose and hemoglobin levels ( $r = -0.3601$ ,  $p < 0.05$ ) in the emergency group, suggesting a negative impact of CP exacerbation on glucose metabolism and glycemic control.

**Conclusion.** Emergency hospitalization of patients with DM-EPD is often due to decompensation of carbohydrate metabolism triggered by CP exacerbation, while elective hospitalization is primarily required for managing long-term diabetes complications. A multidisciplinary approach and timely treatment of exocrine pancreatic dysfunction may improve glycemic control in these patients.

**Key words:** diabetes mellitus; exocrine pancreatic dysfunction; chronic pancreatitis; glycemia.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД), ассоциированный с экзокринной дисфункцией поджелудочной железы (СДсЭДПЖ), связан с широким спектром потенциальных этиологических факторов. Основными его причинами считаются хронический и острый панкреатит (ХП и ОП), неоплазия, гемохроматоз, а также операции на поджелудочной железе (ПЖ) [1]. Так, среди всех пациентов с ХП около 30% будут иметь сахарный диабет [2], тогда как после перенесенного ОП данное заболевание развивается лишь в 23% случаев [3].

По оценке экспертов, частота развития СДсЭДПЖ составляет около 8% среди всех типов диабета, занимающая третье место после СД 1-го и СД 2-го типа [4]. Однако данное процентное соотношение может быть недооценено ввиду низкой информированности о риске СДсЭДПЖ и недостаточного внимания врачей к проблеме экзокринной дисфункции поджелудочной железы и ее связи с СД. По некоторым данным, частота развития СДсЭДПЖ может составить конкуренцию СД 1-го типа [5, 6].

Кроме того, имеющиеся критерии постановки диагноза СДсЭДПЖ не всегда легко выполнимы эндокринологом и в большей степени остаются в компетенции гастроэнтеролога, особенно когда речь идет об исследовании фекальной эластазы-1, методе, определяющем недостаточность экзокринной функции ПЖ. Однако и этот метод имеет свои ограничения, не являясь высокочувствительным на ранних этапах развития ферментативной недостаточности, а также давая ложноположительные результаты при наличии у пациента диареи. Кроме того, имеется необходимость проведения инвазивных и дорогостоящих визуализирующих исследований, таких как магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и эндосонография панкреатобилиарной зоны (ЭСПБЗ). В силу перечисленных обстоятельств постановка диагноза СДсЭДПЖ должна находиться в руках двух специалистов: эндокринолога и гастроэнтеролога.

Механизмы формирования данного типа СД включают различные звенья патогенеза, от развития фиброза и последовательного снижения эндо-

кринной функции ПЖ до паранеопластических эффектов вследствие появления новообразования и выделения медиаторов, способных вести к развитию инсулинорезистентности и снижению эффективности вырабатываемого инсулина [7–9].

Широкий спектр экзокринной патологии ПЖ, приводящей к развитию СДсЭДПЖ, накладывает определенный отпечаток на его клиническое течение, профилактику и лечение. Однако на данный момент не имеется принятых алгоритмов ведения этой группы пациентов, а существующие подходы к лечению СД 1-го и 2-го типов не всегда применимы, так как не учитывают все этиопатогенетические аспекты, лежащие в основе СДсЭДПЖ.

Подход к лечению оставляет немало вопросов, одним из которых является необходимость назначения достаточных доз ЗФТ. Все чаще исследователи доказывают положительное влияние адекватной ферментотерапии на гликемический профиль. Так, в исследованиях ранее было показано, что недостаточные дозы ЗФТ приводят к обострению ХП [5, 10], а назначение ЗФТ сопровождается улучшением углеводного обмена [11, 12]. Тем не менее четких структурированных рекомендаций по ведению данной группы пациентов и схем назначения им ЗФТ нет.

Кроме того, большим вопросом остается назначение сахароснижающей терапии данной группе пациентов. На сегодняшний день существует тенденция назначения им инсулинотерапии в базис-болюсном режиме, что не всегда является рациональным решением, так как при наличии положительных стимулированных значений С-пептида возможно и эффективное применение таблетированной сахароснижающей терапии [6].

Таким образом, необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на анализ особенностей течения СД на фоне экзокринной недостаточности ПЖ, не вызывает сомнений, а разработка алгоритмов ведения таких пациентов представляется крайне актуальной.

**Цель работы** — исследовать и оценить влияние клиничко-анамнестических и лабораторных

данных на течение сахарного диабета, ассоциированного с экзокринной дисфункцией поджелудочной железы, у госпитализированных больных.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование с включением пациентов, поступивших в Городскую клиническую больницу № 13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода в период с января 2016 по декабрь 2019 г. и с января 2022 по ноябрь 2023 г. с диагнозом «сахарный диабет, ассоциированный с экзокринной дисфункцией поджелудочной железы». В исследование не включались пациенты, госпитализированные в период пандемии COVID-19.

За 6 лет было госпитализировано 84 пациента. Представленные истории болезни анализировались по анамнестическим характеристикам (вредные привычки и образ жизни, антропометрические данные, наличие симптомов нарушения экзокринной функции поджелудочной железы, причина и длительность диабета, осложнения диабета), клиничко-лабораторным показателям (общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением креатинина, амилазы, липидного спектра, уровня билирубина и его фракций, печеночных ферментов), способам лечения СДсЭДПЖ и ЗФТ экзокринной недостаточности. Были проанализированы уровень гликемии, гликированного гемоглобина и ближайшие результаты проводимого лечения. Анализ взаимосвязей между выявленными на стационарном этапе ведения больных особенностями течения СДсЭДПЖ с одной стороны и перечисленными клиничко-анамнестическими характеристиками пациентов с другой стороны проводился с учетом вида госпитализации (экстренная или плановая). В этой связи все пациенты были разделены на две группы: госпитализированные в экстренном либо в плановом порядке (56 и 28 человек соответственно).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 12.0. Для сравнения количественных данных двух независимых выборок использовали метод Манна–

Уитни, качественных данных — критерии хи-квадрат и Фишера. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Описание выборок осуществлялось с помощью медианы и межквартильного интервала (Ме [МКИ]). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациентов сформированной когорты составил 47 [39,5; 56] лет. Большая часть госпитализированных были представителями мужского пола (88%). Медиана длительности СдсЭДПЖ составила 2 [0; 7] года, а патологии ПЖ — 7 [2; 18] лет. Все пациенты имели длительный хронический панкреатит, 32% из общей когорты в анамнезе имели также оперативное вмешательство на поджелудочной железе.

Особый интерес представляло разделение пациентов на 2 группы в зависимости от типа госпитализации: 1-я группа была представлена пациентами, экстренно госпитализированными, а 2-я — пациентами, госпитализированными в плановом порядке. Клинико-anamнестические данные обеих групп наблюдения представлены в таблице 1.

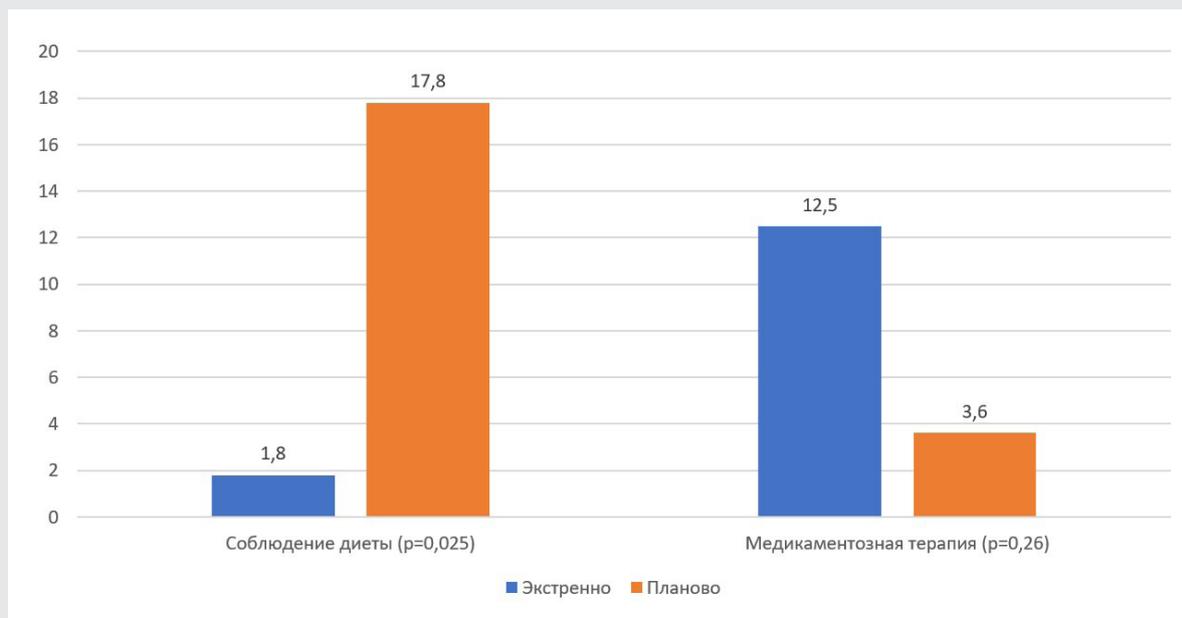
При сравнении сформированных групп не было отмечено различий по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Длительность СдсЭДПЖ также не различалась, медиана ее составила 1 год и 5 лет соответственно. В то же время длительность ХП имела большую продолжительность у планово госпитализированных пациентов (5 [1,5; 19,5] и 8 [5; 21] лет;  $p < 0,001$ ).

В группе экстренно поступивших отмечалась тенденция к более длительной госпитализации.

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинико-anamнестических параметров в сформированных группах наблюдения, Ме [МКИ]

Показатель	Тип госпитализации		p
	Экстренная	Плановая	
Возраст, лет	45,5 [37,5; 54]	49,5 [42; 57,5]	0,27
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,3 [19,9; 24,9]	22,4 [20,4; 24,3]	0,40
Длительность СдсЭДПЖ, лет	1 [0; 5]	5 [2; 10]	0,47
Длительность ХП, лет	5 [1,5; 19,5]	8 [5; 21]	<0,001
Длительность госпитализации, дней	15 [12; 19,5]	14 [14; 15]	0,055
Боль, связанная с ХП, абс. (%)	19 (33,9)	7 (25)	0,61
Тошнота, абс. (%)	14 (25)	1 (3,6)	0,015
Диарея, абс. (%)	1 (1,8)	3 (10,7)	0,21
Курение, абс. (%)	35 (62,5)	20 (71,4)	0,57
Злоупотребление алкоголем, абс. (%)	11 (19,6)	4 (14,3)	0,76
Лечение ХП дома, абс. (%)	7 (12,5)	1 (3,6)	0,26
Соблюдение диеты дома, абс. (%)	1 (1,8)	5 (17,8)	0,025



**Частота соблюдения диеты и применения медикаментозной терапии в отношении патологии экзокринной части поджелудочной железы в сформированных группах наблюдения**

Так, медиана стационарного лечения в группе экстренной госпитализации составляла 15 койко-дней, а плановой — 14 койко-дней ( $p=0,055$ ). Частота встречаемости таких провоцирующих обострение панкреатита факторов, как курение и употребление алкоголя, не различалась в обеих сформированных группах ( $p>0,05$ ).

При анализе симптомов экзокринной патологии ПЖ не определялось различий по частоте предъявляемых жалоб на боль и расстройства стула ( $p>0,05$ ), тогда как тошнота чаще отмечалась у больных, госпитализированных в экстренном порядке ( $p=0,015$ ) (см. табл. 1).

В связи с противоречивыми данными о воздействии ЗФТ на гликемический профиль при СД нами был проведен анализ влияния соблюдения диеты и лечения экзокринной дисфункции на гликемию у госпитализированных пациентов (см. рисунок).

При анализе соблюдения диеты, направлен-

ной на снижение риска обострения экзокринной дисфункции, среди больных группы плановой госпитализации был выявлен больший процент приверженности к ней, чем среди пациентов, поступивших по экстренным показаниям (17,8 и 1,8% соответственно). Очевидно, что нарушения диеты входят в число возможных причин обострений ХП, что, в свою очередь, может способствовать и декомпенсации СД. Тот факт, что экстренно госпитализированные больные почти в 10 раз чаще не соблюдали диету, косвенно указывает на роль обострений ХП в качестве одной из возможных причин быстрой выраженной декомпенсации нарушений углеводного обмена при СДсЭДПЖ. Полученный нами результат хорошо согласуется с зарубежными данными по указанному вопросу [13].

При этом доли больных с предшествующей медикаментозной терапией экзокринной дисфункции ПЖ в группах экстренной и плановой госпитализа-

Таблица 2

**Частота наличия диабетических осложнений в группе экстренной  
и плановой госпитализации, абс. (%)**

Осложнение СД	Тип госпитализации		p
	Экстренная	Плановая	
Ретинопатия	1 (11,8)	3 (10,7)	0,21
Нефропатия	7 (12,5)	5 (17,8)	0,74
Нейропатия	30 (54,5)	26 (92,8)	<0,001
Макроангиопатия	1 (1,8)	3 (10,7)	0,21
Кетоацидоз	15 (26,8)	0 (0,0)	0,006
Гипогликемии	8 (14,3)	8 (28,6)	0,22

Таблица 3

**Лабораторные показатели сформированных групп, Ме [МКИ]**

Показатель	Тип госпитализации		p
	Экстренная	Плановая	
СОЭ, мм/ч	21 [11; 34]	12 [6; 26]	0,043
Гемоглобин, г/л	137 [120; 153]	145 [135; 154]	0,055
Креатинин, мкмоль/л	83,1 [68,4; 99,7]	81,0 [72,0; 87,2]	0,60
Амилаза, Ед/л	51 [35,1; 71]	61,0 [46,4; 114,6]	0,34
Билирубин общий, мкмоль/л	13,7 [9,2; 23,3]	10,9 [9,5; 14,1]	0,31
АлАТ, Ед/л	31,6 [16,8; 91]	23,6 [15,6; 44,7]	0,21
АсАТ, Ед/л	34,3 [20,4; 63,1]	34,2 [22,7; 55,2]	0,24
Hb <sub>A1c</sub> , %	11,2 [9,16; 13,03]	10,1 [9,4; 11,7]	0,28
Глюкоза крови, ммоль/л	23,1 [18,6; 31,8]	12,8 [10,1; 17,1]	<0,001
Глюкоза мочи, ммоль/л	2000 [1000; 2000]	0 [0; 250]	<0,001
Белок мочи, г/л	0 [0; 10]	0 [0; 0]	0,01

ции оказались неоправданно низкими и не имели статистически значимых различий (12,5 и 3,6%,  $p > 0,05$ , см. рисунок).

Далее было проведено межгрупповое сравнение наличия диабетических осложнений (табл. 2). Выявлено, что в группе планово госпитализированных лиц значимо чаще выявлялось наличие диабетической полинейропатии нижних конечностей (ДПНП), тогда как в группе экстренно госпитализированных чаще отмечалось развитие кетоацидоза (что и могло послужить основанием для экстренной госпитализации).

При анализе лабораторных показателей, которые представлены в таблице 3, были выявлены более высокие уровни гликемии, глюкозурии и протеинурии у пациентов группы 1, что логично и согласуется с причиной экстренной госпитализации. Однако особый интерес вызвало наличие статистически значимо более высоких уровней СОЭ (21 [11; 34] и 12 [6; 26] мм/ч,  $p = 0,043$ ), а также тенденция к более низкому уровню гемоглобина (137 [120; 153] и 145 [135; 154] г/л,  $p = 0,055$ ) именно в группе 1. Данные различия не исключают большей активности воспалительного процесса в поджелудочной железе среди экстренно госпитализированных больных; при этом более низкие уровни гемоглобина могут быть связаны с развитием мальнутриции и мальабсорбции у пациентов с СДсЭДПЖ на фоне обострения ХП [14].

Таким образом, именно обострение экзокринной дисфункции могло спровоцировать декомпенсацию СД и привести к необходимости экстренной госпитализации. Наш результат хорошо соотносится с данными исследования, проведенного в 2022 году Ma L.P. и коллегами, когда они ретроспективно оценили характеристики пациентов с СД 2-го типа с кетоацидозом и выявили, что тяжелый диабетический кетоацидоз с большей вероятностью связан с наличием острого панкреатита в момент госпитализации [15].

По данным УЗИ, сформированные группы не имели статистически значимых различий по наличию признаков панкреатита. По результа-

там сонографии в равной степени отмечались такие изменения, как фиброзирование железы, увеличение ее объема, кальцинаты, псевдокисты и внутрипротоковая гипертензия ( $p > 0,05$ ).

Для определения связей клинико-лабораторных показателей с гликемическим профилем и длительностью госпитализации был проведен корреляционный анализ (табл. 4). В общей когорте пациентов количество проведенных в стационаре койко-дней имело прямую связь с наличием боли, диареи, повышением СОЭ и амилазы крови и обратную связь — с уровнем гемоглобина. Примечательным оказалось сохранение прямой связи длительности госпитализации с маркерами воспаления ПЖ только в группе экстренно госпитализированных больных, тогда как в группе плановых пациентов она имела прямую корреляцию только с наличием боли, нефропатии, а также с уровнем креатинина. Направленность корреляционных взаимосвязей в целом подчеркивает зависимость длительности экстренной госпитализации именно от обострения ХП. Кроме того, только в 1-й группе была обнаружена слабая, однако достоверная прямая связь глюкозурии с увеличением ПЖ ( $r = 0,320561$ ,  $p < 0,05$ ), а также гликированного гемоглобина — с наличием внутрипротоковой гипертензии ( $r = 0,325842$ ,  $p < 0,05$ ), что также указывает на непосредственную связь экзо- и эндокринной функции ПЖ.

Необходимо отметить, что была выявлена прямая корреляционная связь наличия энцефалопатии с длительностью ХП ( $r = 0,391801$ ,  $p < 0,05$ ) и СДсЭДПЖ ( $r = 0,368776$ ,  $p < 0,05$ ), а также связь наличия гипогликемий с длительностью ХП ( $r = 0,339392$ ,  $p < 0,05$ ). Вероятнее всего, связь гипогликемий с длительностью ХП соотносится с прогрессирующей потерей клеточного компонента железы в связи с прогрессированием фиброза, а соответственно, с потерей роли глюкагона как одного из механизмов компенсации гипогликемий [16].

При изучении проведенной терапии в отношении нормализации гликемии обратило на себя внимание, что большинству пациентов назначалась

Таблица 4

**Корреляционный анализ зависимости длительности госпитализации  
от ряда клинико-лабораторных параметров**

Параметры	Длительность госпитализации		
	Все пациенты	Экстренная госпитализация	Плановая госпитализация
Боль, ассоциированная с ХП	0,260921*	Нд	0,437077*
Диарея	0,231278*	Нд	Нд
СОЭ	0,631311*	0,681342*	Нд
Гемоглобин	-0,371878*	-0,388331*	Нд
Амилаза	0,444275*	0,516799*	Нд
Креатинин	Нд	Нд	0,46825*
Нефропатия	Нд	Нд	0,435416*

Примечание: \* — достоверная корреляционная связь ( $p < 0,05$ ).

инсулинотерапия в базис-болюсном режиме, что составляло 95 и 100% в группах, соответственно ( $p=0,25$ ). Остальные 5% пациентов 1-й группы получали комбинированную сахароснижающую терапию в виде продленного инсулина, препаратов сульфонилмочевины и метформина. Медианы доз инсулина составили 47 и 45 Ед/сут. Потребность в инсулине не имела межгрупповых различий (0,72 [0,46; 0,85] и 0,70 [0,56; 0,84] Ед/кг). При этом в ходе корреляционного анализа была выявлена положительная связь уровня дозы инсулина с весом пациента ( $r=0,38$ ,  $p < 0,05$ ), а также длительностью экзокринной патологии ПЖ ( $r=0,52$ ,  $p=0,02$ ). Последняя зависимость может указывать на снижение инсулинсинтезирующей функции с увеличением длительности анамнеза патологии экзокринной части ПЖ [17, 18]. Планово госпитализированным пациентам значимо чаще назначалось лечение ДПНП (46 и 89% соответственно,  $p=0,0001$ ).

Ингибиторы протонной помпы и/или ЗФТ были назначены 48 и 28% госпитализированных пациен-

тов ( $p=0,12$ ). Однако ретроспективно не представлялось возможным провести анализ адекватности назначенных доз ЗФТ и ее эффективности.

На последнем этапе был выполнен анализ ближайших результатов лечения. Отмечено сохранение тенденции к более высокому уровню глюкозы крови у экстренно госпитализированных пациентов. При выписке медиана гликемии натощак имела тенденцию к более высоким значениям в 1-й группе — 7,8 [6,5; 9,5] и 6,7 [5,8; 8,7] ммоль/л ( $p=0,085$ ), а средний уровень гликемии не различался и составил 7,8 [6,6; 9,1] и 7,3 [6,8; 9,2] ммоль/л соответственно ( $p=0,94$ ). Степень достижения целевых показателей гликемии в группах также существенно не различалась. В группе 1 к моменту выписки целевых значений гликемии достигли 34% пациентов, а в группе 2 — 43% ( $p=0,50$ ). Важно отметить, что при проведении корреляционного анализа в общей когорте пациентов была выявлена положительная связь уровня глюкозы крови с уровнем СОЭ ( $r=0,5447$ ,  $p < 0,05$ ) и обратная связь

с уровнем гемоглобина ( $r = -0,3601$ ,  $p < 0,05$ ). Также отрицательная связь определялась между достижением целевого уровня показателей гликемии в группе экстренной госпитализации и увеличением размеров ПЖ по данным УЗИ ( $r = -0,3371$ ,  $p < 0,05$ ). Такие связи могут свидетельствовать в пользу негативного влияния обострения экзокринной дисфункции поджелудочной железы на углеводный обмен и успешность его компенсации.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Выше представленные данные относительно большей приверженности к соблюдению диеты в группе планомерно госпитализированных больных могут свидетельствовать в пользу положительного влияния диетотерапии на фоне экзокринной патологии поджелудочной железы и СД на углеводный обмен, что предполагает профилактическую роль в отношении острой декомпенсации СД. Таким образом, существует необходимость прицельного внимания врача к пищевому поведению пациентов как основе профилактики обострений ХП и поддержания гликемии в допустимом диапазоне. Хотя нами не было выявлено различий по типу госпитализации в зависимости от ЗФТ (что может быть связано с небольшой выборкой), нельзя исключать повышенный риск обострений панкреатита на фоне недостаточности ЗФТ и в результате — декомпенсацию углеводного обмена у данных пациентов. Влияние эффективности назначения ферментов в отношении снижения риска декомпенсации углеводного обмена и лучшего контроля гликемии было показано в исследовании Ко J. с соавт. [19]. Низкий процент применения ЗФТ у пациентов с ХП, показанный в нашем исследовании, может свидетельствовать как о низкой информированности пациентов в отношении ее необходимости, так и о недостаточном внимании к данной патологии со стороны врачей. Таким образом, пациенты с СдсЭДПЖ нуждаются в мультидисциплинарном подходе со стороны гастроэнтерологов и эндокринологов для своевременного назначения ЗФТ и контроля гликемии.

Также на связь гипергликемии с обострением экзокринной дисфункции ПЖ указывали корреляции гипергликемии с маркерами воспаления и с увеличением объема ПЖ по УЗИ. Кроме того, в нашем исследовании была выявлена прямая связь длительности госпитализации с болевым синдромом, повышением СОЭ и амилазы крови, что напрямую связывает ее с ХП. Продление госпитализации увеличивает затраты на лечение пациента. Необходимо обучение пациентов и, возможно, формирование особых групп в Школах диабета с акцентом не только на гликемический контроль и терапию СД, но и на необходимость лечения ХП, включая прием ферментов и правила коррекции доз получаемых медикаментов.

Вышеперечисленное свидетельствует и о том, что соблюдение диеты и своевременное адекватное лечение патологии экзокринной части ПЖ помогут сократить количество рецидивов, улучшить гликемический профиль и снизить количество экстренных госпитализаций, в том числе сопровождающихся кетоацидозом и требующих длительного пребывания в больнице, что минимизирует финансовые затраты на стационарное лечение пациента.

Связь наличия гипогликемий с длительностью ХП указывала на важность потенциальной потери не только бета-клеток при ХП, но и альфа-клеток, что ведет к снижению синтеза глюкагона как одного из механизмов компенсации гипогликемий [16]. Данный факт необходимо учитывать при подборе терапии. Таким пациентам лучше предлагать в качестве контроля гликемии систему непрерывного мониторинга, что позволит проводить раннюю диагностику и предупреждение гипогликемий.

В нашем исследовании также определено, что более 97,5% госпитализированных пациентов с СдсЭДПЖ назначалась инсулинотерапия в базис-болюсном режиме, и лишь 2,5% получали комбинированную терапию с назначением пролонгированного инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). В свою очередь, имеются данные, что потребность в назначении инсулинотерапии существует лишь у 30% пациентов с ХП

[20, 21], остальным же может быть назначена комбинация ПССП. Ограничением нашего исследования был его ретроспективный характер, что не позволило провести анализ корректности назначенной терапии, в том числе ввиду отсутствия данных относительно содержания в крови С-пептида. Однако низкий процент достижения целевых уровней гликемии при выписке заставляет задуматься об интенсификации лечения данной группы пациентов и пересмотре выбранной тактики их ведения.

В связи с вышеизложенными проблемами, недостаточностью внимания врачей и осведомленности пациентов в отношении СдсЭДПЖ необходимо расширение знаний относительно данной патологии и формирование алгоритмов ведения таких пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстренная госпитализация пациентов с СдсЭДПЖ зачастую может быть обусловлена декомпенсацией углеводного обмена на фоне обострения основного заболевания и сопровождаться кетоацидозом, что увеличивает длительность пребывания пациента в стационаре. Причиной плановой госпитализации чаще может являться необходимость лечения поздних осложнений СдсЭДПЖ. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с СдсЭДПЖ и своевременное лечение экзокринной дисфункции ПЖ могут сократить количество экстренных госпитализаций, а также срок пребывания пациента в стационаре и улучшить степень компенсации углеводного обмена.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

**Конфликт интересов** отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ermakova P., Kashirina A., Kornilova I., Bogomolova A., Myalik D., Naraliev N., Kuchin D., Lugovaya L., Zagaynova E., Zagainov V., Kashina A. Contrast-free FLIM reveals metabolic changes in pathological islets of Langerhans. *Int J Mol Sci* 2022; 23(22): 13728, <https://doi.org/10.3390/ijms232213728>.
2. Das S.L., Singh P.P., Phillips A.R., Murphy R., Windsor J.A., Petrov M.S. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014; 63(5): 818–831, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305062>.
3. Zhu X., Liu D., Wei Q., Lin H., Zhi M., Chen Y., Qi L., Waldron R. T., Lugea A., Pandol S. J., Li L. New-onset diabetes mellitus after chronic pancreatitis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2019; 48(7): 868–875, <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001359>.
4. Andersen D.K., Petersen G.M., Eibl G., Li D., Rickels M.R., Chari S. T., Abbruzzes J. L. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes* 2017; 66(5): 1103–1110, <https://doi.org/10.2337/db16-1477>.
5. Zhou Y., Cao H.W., Ji Q.H. Type 3c diabetes mellitus is an important subgroup of diabetes. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2021; 60(1): 9–12, <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20201110-00932>.
6. Madro A. Malnutrition in chronic pancreatitis: causes, assessment methods, and therapeutic management. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2020; 2020: 8875487, <https://doi.org/10.1155/2020/8875487>.
7. Загайнов В. Е., Кучин Д. М., Ермакова П. С., Васильчикова Е. А., Луговая Л. А., Наралиев Н. У., Кашина А. В. Выделение островковых клеток из поджелудочной железы после панкреатэктомии. Показания, методика, оценка результатов. *Анналы хирургической гепатологии* 2022; 27(3): 46–54, <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-46-54>. Zagainov V. E., Kuchin D. M., Ermakova P. S., Vasilchikova E. A., Lugovaia L. A., Naraliev N. U., Kashina A. V. Islet isolation from the pancreas after pancreatectomy. Indications, methodology, evaluation of results. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* 2022; 27(3): 46–54, <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-46-54>.
8. Hart P.A., Bellin M.D., Andersen D.K., Bradley D., Cruz-Monserrate Z., Forsmark C.E., Goodarzi M.O., Habtezion A., Korc M., Kudva Y.C., Pandol S.J., Yadav D., Chari S.T.; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(3): 226–237, [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30106-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30106-6).
9. Ломакина Е. Ю., Таратина О. В., Белоусова Е. А. Хронический панкреатит и сахарный диабет: обзор литературы. *Альманах клинической медицины* 2019; 47(6): 525–534, <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47->

075. Lomakina E.Y., Taratina O.V., Belousova E.A. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus: a review of the literature. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* 2019; 47(6): 525–534, <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-075>.

10. Hart P.A., Bradley D., Conwell D.L., Dungan K., Krishna S.G., Wyne K., Bellin M.D., Yadav D., Andersen D.K., Serrano J., Papachristou G.I. Diabetes following acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6(8): 668–675, [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00019-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00019-4).

11. Alexandre-Heymann L., Mallone R., Boitard C., Scharfmann R., Larger E. Structure and function of the exocrine pancreas in patients with type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2019; 20(2): 129–149, <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09501-3>.

12. Prasanna Kumar H.R., Gowdappa H.B., Hosmani T., Urs T. Exocrine dysfunction correlates with endocrinal impairment of pancreas in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2018; 22(1): 121–125, [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_139\\_17](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_139_17).

13. Singh A., Aggarwal M., Garg R., Stevens T., Chahal P. Post-pancreatitis diabetes mellitus: insight on optimal management with nutrition and lifestyle approaches. *Ann Med* 2022; 54(1): 1776–1786, <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2090601>.

14. Precechtelova M., Dite P., Buckova D., Bojkova M., Kianicka B., Solil D., Dolina J. Vitamin D in blood serum and chronic pancreatitis. *Bratisl Lek Listy* 2024; 125(8): 508–512, [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2024\\_79](https://doi.org/10.4149/BLL_2024_79).

15. Ma L.P., Liu X., Cui B.C., Liu Y., Wang C., Zhao B. Diabetic ketoacidosis with acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes in the emergency department: a retrospective study. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 813083, <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.813083>.

16. Dasgupta R., Jebasingh F.K., Anoop S., Seenivasan S., Kurian M.E., Christina F., Varghese G., Christudoss P., Lijesh K.U., David D., Chowdhury S.D., Paul T.V., Thomas N. Comprehensive evaluation of patterns of hypoglycemia unawareness (HUA) and glycemic variability (GV) in patients with fibrocalculous pancreatic diabetes (FCPD): a cross-sectional study from South India. *PLoS One* 2022; 17(7): e0270788, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270788>.

17. Basha J., Lakhtakia S., Nabi Z., Pal P., Chavan R., Talukdar R., Ramchandani M., Gupta R., Kalapala R., Venkat Rao G., Reddy D.N. Impact of disconnected pancreatic duct on recurrence of fluid collections and new-onset diabetes: do we finally have an

answer? *Gut* 2021; 70(3): 447–449, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321773>.

18. Lee J.M., Kim H.S., Lee M., Park H.S., Kang S., Nahm J.H., Park J.S. Association between pancreatic fibrosis and development of pancreoprivic diabetes after pancreaticoduodenectomy. *Sci Rep* 2021; 11(1): 23538, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02858-z>.

19. Ko J., Cho J., Petrov M.S. Low serum amylase, lipase, and trypsin as biomarkers of metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 159: 107974, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107974>.

20. Kattner N. Immune cell infiltration in the pancreas of type 1, type 2 and type 3c diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2023; 14: 20420188231185958, <https://doi.org/10.1177/20420188231185958>.

21. Rickels M.R., Bellin M., Toledo F.G., Robertson R.P., Andersen D.K., Chari S.T., Brand R., Frulloni L., Anderson M.A., Whitcomb D.C.; PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol* 2013; 13(4): 336–342, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.05.002>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Л.А. Луговая**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**В.А. Кузьмина**, студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**И.Г. Починка**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», зав. кардиологическим отделением № 1 ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород;

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

**Т.А. Некрасова**, д.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород.

**Для контактов:** Луговая Лия Александровна, e-mail: [liya.lugovaya@inbox.ru](mailto:liya.lugovaya@inbox.ru)

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

## СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

УДК 616.61-008.6

3.1.18 — внутренние болезни

3.1.20 — кардиология

Поступила 5.01.2025

**Н. В. Жданкина<sup>1</sup>, Е. В. Абашева<sup>2</sup>, Е. А. Михайлова<sup>1</sup>, Н. С. Лапина<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Нижний Новгород», Нижний Новгород;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

**Цель исследования** — провести оценку функции почек у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА), а также выявить взаимосвязь основных факторов риска МФА с возникновением хронической болезни почек (ХБП).

**Материалы и методы.** Обследовано 102 человека с поражением минимум двух сосудистых бассейнов, одним из которых являлся коронарный. Среди обследованных с МФА преобладали мужчины, которых было 82 (80,4%). Средний возраст пациентов составил 66 [58; 75] лет. При этом возраст женщин (73 [67; 80] года) был статистически значимо выше возраста мужчин (65 [58; 75] лет) ( $p=0,03$ ). Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование. С целью определения состояния сосудистого русла пациентам было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей. Поражение коронарных артерий (КА) диагностировалось по результатам коронароангиографии. Всем включенным в исследование проводилась оценка функционального состояния почек: определение уровня креатинина в сыворотке крови и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ для исключения ХБП. О влиянии основных факторов риска МФА на фильтрационную функцию почек судили с помощью критерия Спирмена ( $r$ ). Критический уровень значимости ( $p$ ) принимался равным 0,05.

**Результаты.** Исследование сосудистого русла у пациентов с МФА показало преимущественно комбинированное поражение бассейнов КА и БЦА, при этом максимальный процент стеноза венечных артерий у мужчин был более выраженным (80 [60; 90]% против 60 [50; 80]%,  $p=0,04$ ). Наиболее значимыми факторами, способствующими возникновению поражения почек, являлись артериальная гипертензия (у 94,1±0,1% пациентов), увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) (90,2±0,1%) и ожирение (86,3±0,1%). Утолщение комплекса интима-медиа было более характерно для сосудов каротидного бассейна, где ТКИМ составила 1,08 [0,9; 1,2] мм. Средние показатели уровня креатинина у обследованных составили 99 [89; 111] мкмоль/л, СКФ — 65 [54,74; 76,37] мл/мин/м<sup>2</sup>. ХБП выявлялась у 93 (91,2%) пациентов с МФА. Наиболее распространенными стадиями ХБП являлись С2 (55,9±5,2%) и С3а

(33,3±4,9%). Корреляционные взаимосвязи между СКФ и уровнем С-реактивного белка ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,03$ ), глюкозы крови ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,001$ ), возрастом пациентов ( $r = -0,46$ ;  $p = 0,001$ ), а также уровнем креатинина крови и ТКИМ ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,005$ ) демонстрируют негативное влияние этих факторов риска на фильтрационную функцию почек.

**Заключение.** МФА встречается преимущественно у мужчин и проявляется главным образом поражением коронарного и каротидного бассейнов. ХБП была диагностирована у большинства пациентов с МФА. Наиболее распространенными стадиями ХБП являлись С2 и С3а, характеризующиеся незначительным и умеренным снижением СКФ. Выявленные корреляционные взаимосвязи между основными факторами риска МФА, а также уровнями креатинина и СКФ свидетельствуют о наличии общих патогенетических механизмов у МФА и ХБП. Таким образом, данная группа пациентов имеет более высокий риск развития в перспективе как сердечно-сосудистых заболеваний, так и ХБП.

**Ключевые слова:** мультифокальный атеросклероз; хроническая болезнь почек.

## RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

N.V. Zhdankina<sup>1</sup>, E. V. Abasheva<sup>2</sup>, E.A. Mikhailova<sup>1</sup>, N.S. Lapina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>PHI «Clinical hospital «RZD-Medicine» of the city of Nizhny Novgorod», Nizhny Novgorod;

<sup>3</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

**Objective.** To assess renal function in patients with multifocal atherosclerosis (MFA) and to identify the relationship between major MFA risk factors and the development of chronic kidney disease (CKD).

**Materials and methods.** A total of 102 patients with involvement of at least two vascular territories, one of which was coronary, were examined. The majority of the MFA patients were men (82 individuals, 80.4%). The median age of the study population was 66 [58; 75] years. Notably, the median age of women (73 [67; 80] years) was statistically significantly higher than that of men (65 [58; 75] years) ( $p = 0.03$ ).

All patients underwent a general clinical examination. To assess the condition of the vascular system, duplex ultrasound scanning of the brachiocephalic arteries (BCA) and lower limb arteries<sup>3</sup> was performed. Coronary artery (CA) involvement was diagnosed based on coronary angiography findings.

Renal function was evaluated in all study participants by measuring serum creatinine levels and estimating glomerular filtration rate (eGFR) using the CKD-EPI formula to rule out CKD. The impact of major MFA risk factors on renal filtration function was assessed using Spearman's correlation coefficient ( $r$ ). The critical significance level ( $p$ ) was set at 0.05.

**Results.** Vascular assessment in patients with MFA revealed predominantly combined involvement of the CA and BCA territories, with men exhibiting a significantly higher maximum percentage of coronary artery stenosis (80 [60; 90]% vs. 60 [50; 80]%,  $p = 0.04$ ).

The most significant factors contributing to renal impairment included arterial hypertension (94.1±0.1% of patients),

increased intima-media thickness (IMT) ( $90.2 \pm 0.1\%$ ), and obesity ( $86.3 \pm 0.1\%$ ). IMT thickening was more characteristic of the carotid vascular territory, where the IMT value was  $1.08 [0.9; 1.2]$  mm.

The median serum creatinine level in the study population was  $99 [89; 111]$   $\mu\text{mol/L}$ , and eGFR was  $65 [54.74; 76.37]$   $\text{mL/min/m}^2$ . CKD was diagnosed in 93 (91.2%) of MFA patients, with stages C2 ( $55.9 \pm 5.2\%$ ) and C3a ( $33.3 \pm 4.9\%$ ) being the most prevalent.

Negative correlations were observed between eGFR and C-reactive protein ( $r = -0.29; p = 0.03$ ), blood glucose levels ( $r = -0.28; p = 0.001$ ), patient age ( $r = -0.46; p = 0.001$ ), as well as between serum creatinine levels and IMT ( $r = -0.32; p = 0.005$ ), demonstrating the adverse effects of these risk factors on renal filtration function.

**Conclusion.** MFA predominantly affects men and mainly manifests as coronary and carotid artery involvement. CKD was diagnosed in the majority of MFA patients, with stages C2 and C3a — characterized by mild to moderate eGFR decline — being the most common. The identified correlations between major MFA risk factors, creatinine levels, and eGFR suggest shared pathogenic mechanisms between MFA and CKD. Therefore, this patient population is at an increased risk of developing both cardiovascular diseases and CKD in the future.

**Key words:** multifocal atherosclerosis; chronic kidney disease.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в области диагностики и лечения болезней сердечно-сосудистой системы, связанных с атеросклерозом, а также внедрение в широкую клиническую практику реперфузионной терапии и эндоваскулярных вмешательств, данная группа заболеваний остается основной причиной смерти в большинстве стран мира [1].

Клинические исследования продемонстрировали, что частота атеросклеротического поражения сосудов неуклонно растет. В частности, в период с 2000 по 2010 год число людей, страдающих заболеваниями периферических артерий, увеличилось на 13,1% в странах с высоким уровнем дохода и на 28,7% в странах с низким и средним уровнем дохода [2]. Особенно неблагоприятные исходы характерны для пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА), характеризующимся одновременным поражением минимум двух сосудистых бассейнов. Исходная тяжесть заболевания в этой группе пациентов значимо выше, они более проблематичны как по выбору оптимальной тактики лечения, так и в отношении его результатов [3]. Кроме того, МФА, даже несмотря на более интенсивную кор-

рекцию факторов риска, приводит к развитию таких жизнеугрожающих сердечно-сосудистых исходов, как инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, а также формирует неблагоприятный прогноз развития основного заболевания [4–7].

Хорошо известно, что прогрессирующая хроническая болезнь почек (ХБП) является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. В частности, ХБП особенно тесно связана с тяжелыми исходами сердечно-сосудистых заболеваний, такими как сердечная недостаточность и ампутации нижних конечностей [8]. Столь значимое влияние ХБП на сердечно-сосудистую систему, вероятно, отражает участие нескольких патофизиологических механизмов, которые связывают ХБП с развитием кардиальной патологии: общие факторы риска, изменения в минеральном обмене костей, анемия, перегрузка объемом, воспаление и наличие уремических токсинов. Таким образом, понимание статуса ХБП у пациентов с МФА имеет решающее значение для прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции с ХБП. Все изложенное выше определило цель исследования.

**Цель исследования** — провести оценку функ-

ции почек у пациентов с МФА, а также выявить взаимосвязь основных факторов риска МФА с возникновением ХБП.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Обследовано 102 человека с поражением минимум двух сосудистых бассейнов, одним из которых являлся коронарный. Всем включенным в исследование проводилось общеклиническое обследование: сбор анамнеза по основной и сопутствующей патологии, оценка антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ)), липидного профиля, уровней С-реактивного белка (СРБ), глюкозы и креатинина в сыворотке крови.

С целью определения состояния сосудистого русла всем пациентам было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей (АНК) с цветным доплеровским картированием кровотока. При дуплексном сканировании оценивалась линейная скорость кровотока, проводилось измерение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), контролировалось наличие атеросклеротических бляшек, присутствие и протяженность зон окклюзии. Гемодинамически значимым стенозом считалось сужение артерии на 50% и более. Поражение коронарных артерий (КА) диагностировалось по результатам селективной коронароангиографии.

Функциональное состояние почек оценивалось путем расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ [9].

Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica 6.0. Характер распределения полученных результатов оценивался критериями Колмогорова–Смирнова (для выборок с числом наблюдений более 50) и Шапиро–Уилка (для выборок с числом наблюдений менее 50). При распределении результатов, отличным от нормального, данные представлялись в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Ме [25p; 75p]). Процентные доли представлены в виде  $p \pm \sigma p$ , где  $p$  — процентная доля,  $\sigma p$  — стан-

дартное отклонение процентной доли. Значимость различий между двумя не связанными между собой выборками оценивалась критерием Манна–Уитни. Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществлялся с помощью критерия Спирмена ( $r$ ) с обязательным визуальным контролем диаграмм рассеяния и исключением выбросов. Критический уровень значимости ( $p$ ) принимался равным 0,05.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Среди обследованных с МФА преобладали мужчины — 80,4% (82 человека). Женщины составили 19,6% (20 пациентов). Средний возраст пациентов — 66 [58; 75] лет. При этом женщины (73 [67; 80] года) были статистически значимо ( $p=0,03$ ) старше мужчин (65 [58; 75] лет).

Антропометрические показатели также имели существенные гендерные различия. Мужчины были выше ( $p=0,04$ ): их рост составил 170 [168; 176] см, у женщин — 159 [155; 166] см. Средний показатель ИМТ у женщин был выше (32,1 [26; 38,2] кг/м<sup>2</sup> против 29,1 [24,6; 34,5] кг/м<sup>2</sup> у мужчин,  $p=0,046$ ).

Как у мужчин, так и у женщин выявлено преимущественно комбинированное поражение бассейнов КА и БЦА. Кроме комбинированного стенозирования КА и БЦА, у мужчин чаще выявлялось поражение АНК (у 20 пациентов из 82), в то время как у женщин поражения АНК не отмечалось.

Что касается атеросклероза венечных артерий, то максимальный процент стеноза у обследованных мужского пола был более выраженным (80 [60; 90]% против 60 [50; 80]%,  $p=0,04$ ). Кроме того, среди обследованных мужчин чаще регистрировалось поражение трех КА (53,7±5,5% против 20±8,9%,  $p=0,0004$ ).

Распределение основных факторов риска возникновения ХБП у обследованных пациентов представлено в таблице 1. Наиболее значимыми факторами, способствующими возникновению поражения почек, являлись артериальная гипертензия, увеличение ТКИМ и ожирение. Утолщение комплекса интима-медиа было более характерно для

Таблица 1

**Частота встречаемости факторов риска ХБП у пациентов  
с МФА (n=102)**

Факторы риска	Кол-во, чел.	%
Нарушения углеводного обмена	38	37,3±0,6
Артериальная гипертензия	96	94,1±0,1
Ожирение или избыточная масса тела	88	86,3±0,1
Дислипидемия	67	65,7±0,3
Повышенный уровень СРБ	14	13,7±0,8
Увеличение ТКИМ	92	90,2±0,1

Таблица 2

**Частота встречаемости стадий ХБП у пациентов  
с МФА (n=93)**

Стадия ХБП	Кол-во, чел.	%
C2	52	55,9±5,2
C3a	31	33,3±4,9
C3b	8	8,6±2,8
C4	2	2,2±1,4

Таблица 3

**Корреляционные взаимосвязи между основными факторами риска МФА  
и уровнями креатинина и СКФ**

Показатель	СКФ		Креатинин	
	r	p	r	p
Уровень СРБ	-0,29	0,03	0,26	0,001
Глюкоза крови	-0,28	0,001	0,13	0,5
ТКИМ	0,15	0,3	-0,32	0,005
Возраст	-0,46	0,001	0,17	0,4

сосудов каротидного бассейна, где ТКИМ составила 1,08 [0,9; 1,2] мм.

Наличие общих факторов риска для поражения сердечно-сосудистой системы и возникновения ХБП демонстрирует тесную взаимосвязь между функцией почек и состоянием кардиоваскулярной системы.

Что касается фильтрационной функции почек, то средние показатели уровня креатинина у обследованных составили 99 [89; 111] мкмоль/л, СКФ — 65 [54,74; 76,37] мл/мин/м<sup>2</sup>. ХБП выявлялась у 93 (91,2%) пациентов с МФА. Наиболее распространенными стадиями ХБП являлись С2 и С3а, характеризующиеся незначительным и умеренным снижением СКФ (табл. 2).

Выявлены следующие корреляционные взаимосвязи между основными факторами риска МФА и уровнями креатинина и СКФ (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о наличии общих патогенетических механизмов (повышение уровня СРБ, глюкозы крови, возраста, ТКИМ), приводящих как к формированию МФА, так и к появлению ХБП, а у пациентов с МФА часто диагностируется ХБП.

Таким образом, данная группа пациентов имеет более высокий риск развития в перспективе как сердечно-сосудистых заболеваний, так и ХБП.

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

Полученные нами данные продемонстрировали, что МФА чаще встречается у мужчин. Наиболее частым типом МФА является поражение каротидного и коронарного бассейнов. У мужчин при этом значимо чаще регистрировалось поражение АНК, стенозирование венечных артерий было также более выраженным по сравнению с женщинами. Такие результаты согласуются с данными зарубежных и российских исследований, посвященных МФА [3, 6, 9, 10]. В частности, в исследовании КАММА было показано, что 72,8% пациентов с такой локализацией МФА перенесли «большие» сердечно-сосудистые события: инфаркт миокарда, ишемический инсульт и транзиторную ишеми-

ческую атаку [10]. Таким образом, этих пациентов можно отнести к группе высокого риска, что требует интенсификации терапии.

Частота встречаемости ХБП, по данным нашей работы, была высокой, что совпадает с результатами лишь части исследований [11–14]. Согласно расчетной СКФ, преобладали стадии С2 и С3а, которые составили 55,9±5,2% и 33,3±4,9% соответственно. В других регистрах, посвященных изучению МФА [10], частота ХБП стадии С3а и выше наблюдалась у 24,2% пациентов, что несколько ниже полученных нами данных. Несмотря на неоднородность полученных результатов, всеми исследователями выявлено активное вовлечение почек в этот патологический процесс. Столь высокая частота встречаемости поражения почек у больных с МФА может свидетельствовать о взаимном неблагоприятном влиянии патологических процессов друг на друга, а также о высоком риске прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе пациентов.

Анализ основных факторов риска возникновения ХБП среди обследованных с МФА показал, что в подавляющем большинстве случаев выявлены артериальная гипертензия, увеличение ТКИМ, ожирение и дислипидемия [15]. Роль повышенного артериального давления, избыточной массы тела, сахарного диабета и нарушений липидного обмена в возникновении поражения почек является общепризнанной, патогенетические механизмы ХБП у этих больных достаточно хорошо изучены [16, 17]. В этом полученные нами данные согласуются с результатами, описанными в литературе [11–13].

Увеличенная ТКИМ как фактор риска возникновения ХБП может свидетельствовать о том, что даже начальные изменения в артериях в силу возникновения эндотелиальной дисфункции увеличивают риск поражения почек у больных с МФА. В целом показатели ТКИМ в нашем исследовании соответствуют данным литературы [14], однако утолщение комплекса интима-медиа, по нашим данным, более характерно для БЦА, а не для АНК.

Что касается уровня СРБ в качестве маркера

системного воспаления, характерного для МФА, то его частота в нашем исследовании не была высокой ( $13,7 \pm 0,8\%$ ). Анализ литературных данных показывает наличие значимого уровня воспаления у 39–45,8% пациентов с МФА [5, 6, 14]. Авторами этих исследований установлено повышение содержания СРБ в плазме крови по мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов, что может отражать тяжесть системного атеросклероза. Кроме того, увеличение СРБ является предиктором прогрессирования МФА [18].

Корреляционные взаимосвязи между уровнем СКФ, креатинина и уровнем СРБ, глюкозы крови, ТКМ, возрастом пациентов демонстрируют негативное влияние этих факторов риска на фильтрационную функцию почек. Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии общих патогенетических механизмов, приводящих к формированию как МФА, так и ХБП. Таким образом, СКФ следует учитывать для оценки риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с МФА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что МФА встречается преимущественно у мужчин и проявляется главным образом поражением коронарного и каротидного бассейнов.

У подавляющего большинства обследованных с МФА выявлено снижение фильтрационной функции почек. Наиболее распространенными стадиями ХБП являются С2 и С3а, что свидетельствует о незначительном и умеренном снижении СКФ. Выявленные корреляционные взаимосвязи между основными факторами риска МФА, а также уровнями креатинина и СКФ свидетельствуют о наличии общих патогенетических механизмов у этих патологических состояний. Таким образом, данная группа больных имеет более высокий риск развития в перспективе как сердечно-сосудистых заболеваний, так и ХБП. Раннее выявление и лечение ХБП, а также контроль сопутствующих факторов риска имеет ключевое значение для снижения сердечно-сосудистого риска у таких пациентов.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась какими-либо источниками.

**Конфликта интересов** не отмечено.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. *The top 10 causes of death*. 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Criqui M.H., Matsushita K., Aboyans V., Hess C.N., Hicks C.W., Kwan T.W., McDermott M.M., Misra S., Ujueta F.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; Stroke Council. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management gaps, and future directions: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2021; 144(9): e171-e191, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001005>.
3. Szarek M., Hess C., Patel M.R., Jones W.S., Berger J.S., Baumgartner I., Katona B., Mahaffey K.W., Norgren L., Blomster J., Rockhold F.W., Hsia J., Fowkes F.G., Bonaca M.P. Total cardiovascular and limb events and the impact of polyvascular disease in chronic symptomatic peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(11): e025504, <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025504>.
4. Арутюнов А.Г., Батлук Т.И., Башкинов Р.А., Трубникова М.А. Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий. *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(12): 163–179, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4808>. Arutyunov A.G., Batluk T.I., Bashkinov R.A., Trubnikova M.A. Multifocal atherosclerosis: focus on the prevention of ischemic events. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2021; 26(12): 163–170, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4808>.
5. Vrsalovic M., Vucur K., Car B., Krcmar T., Vrsalovic Presecki A. C-reactive protein, renal function, and cardiovascular outcome in patients with symptomatic peripheral artery disease and preserved left ventricular systolic function. *Croat Med J* 2015; 56(4): 351–356, <https://doi.org/10.3325/cmj.2015.56.351>.

6. Tannu M., Hess C.N., Gutierrez J.A., Lopes R., Swaminathan R.V., Altin S.E., Rao S.V. Polyvascular disease: a narrative review of risk factors, clinical outcomes and treatment. *Curr Cardiol Rep* 2024; 26(6): 505–520, <https://doi.org/10.1007/s11886-024-02063-0>.
7. Alkhalil M., Kuzemczak M., Whitehead N., Kavvouras C., Dzavik V. Meta-analysis of intensive lipid-lowering therapy in patients with polyvascular disease. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(5): e017948, <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017948>.
8. Matsushita K., Ballew S.H., Yee-Moon Wang A., Kalyesubula R., Schaeffner E., Agarwal R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2022; 18(11): 696–707, <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00616-6>.
9. Яркова Н.А. Оптимизация оценки стадий хронической болезни почек у больных сахарным диабетом с помощью компьютерной программы Chronic kidney disease diagnostics. *Врач* 2018; 29(1): 45–48, <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-01-13>. Яркова Н.А. Optimizing the assessment of chronic kidney disease stages in diabetic patients, by applying the computer program «Chronic kidney disease diagnostics». *Vrach* 2018; 29(1): 45–48, <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-01-13>.
10. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Батлук Т.И., Козиолова Н.А., Чесникова А.И., Васькин А.Ю., Токмин Д.С. и др. Особенности мультифокального атеросклероза и диагностическая значимость лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Результаты регистра реальной клинической практики КАММА (Клинический регистр по изучению популяции пациентов с выявленным мультифокальным атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии). *Российский кардиологический журнал* 2024; 29(4): 10–20, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5837>. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Batluk T.I., Koziołova N.A., Chesnikova A.I., Vaskin A.Y., Tokmin D.S. et al. Peculiarities of polyvascular disease and the diagnostic significance of the ankle-brachial index in patients with coronary artery disease: results from the real-world registry KAMMA (Clinical registry on patient population with polyvascular disease in the Russian Federation and Eurasian countries). *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2024; 29(4): 10–20, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5837>.
11. Жданкина Н.В., Лапина Н.С. Клинические характеристики пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Медицинский альманах* 2022; 3: 64–68. Zhdankina N.V., Lapina N.S. Clinical characteristics of patients with polyvascular disease. *Medicinskij al'manah* 2022; 3: 64–68.
12. Burnier M., Damianaki A. Hypertension as cardiovascular risk factor in chronic kidney disease. *Circ Res* 2023; 132(8): 1050–1063, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321762>.
13. Charles C., Ferris A.H. Chronic kidney disease. *Prim Care* 2020; 47(4): 585–595, <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.001>.
14. Matsushita K., Coresh J., Sang Y., Chalmers J., Fox C., Guallar E., Jafar T., Jassal S.K., Landman G.W., Muntner P., Roderick P., Sairenchi T., Schöttker B., Shankar A., Shlipak M., Tonelli M., Townsend J., van Zuilen A., Yamagishi K., Yamashita K., Gansevoort R., Sarnak M., Warnock D.G., Woodward M., Ärnlöv J. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(7): 514–525, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00040-6).
15. Яркова Н.А. Вклад ожирения в развитие хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский альманах* 2014; 5: 128–131. Yarkova N.A. Contribution of obesity into the development of chronic kidney disease in the case of 2nd type diabetes mellitus patients. *Medicinskij al'manah* 2014; 5: 128–131.
16. Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Аминова Н.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский альманах* 2013; 6: 173–175. Yarkova N.A., Borovkov N.N., Amineva N.V. The role of arterial hypertension in the development of chronic disease of kidneys of patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicinskij al'manah* 2013; 6: 173–175.
17. Яркова Н.А., Боровков Н.Н. Приверженность к лечению больных сахарным диабетом 2-го типа и пути ее оптимизации. *Клиническая медицина* 2016; 94(9): 688–692, <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-9-688-692>. Yarkova N.A., Borovkov N.N. Adherence to the treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and ways of its optimization. *Kliniceskaa medicina* 2016; 94(9): 688–692, <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-9-688-692>.

18. Генкель В.В., Кузнецова А.С., Сумеркина В.А., Салашенко А.О., Лебедев Е.В., Шапошник И.И. Увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет* 2019; 16: 86–93, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-86-93>. Genkel V.V., Kuznetcova A.S., Sumerkina V.A., Salashenko A.O., Lebedev E.V., Shaposhnik I.I. Increase in high-sensitive C-reactive protein as a marker of polyvascular disease in patients with cardiovascular diseases. *Meditsinskiy sovet* 2019; 16: 86–93, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-86-93>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Н. В. Жданкина**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

**Е. В. Абашева**, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Нижний Новгород», Нижний Новгород;

**Е. А. Михайлова**, к.м.н., доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

**Н. С. Лапина**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

**Для контактов:** Жданкина Наталья Викторовна,  
e-mail: zhdankina@list.ru

# ХРОНИЧЕСКИЕ ПЕРИАПИКАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ С РАЗЛИЧНОЙ СИМПТОМАТИКОЙ: МЕСТНЫЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ

УДК 616.314-002-097

3.1.7 — стоматология

Поступила 26.08.2024

**Н.В. Багрянцева**

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

Известно, что наиболее многочисленными клетками в пораженных тканях при апикальных периодонтитах являются нейтрофильные гранулоциты, макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки, тогда как другие клетки, в первую очередь тучные клетки, эозинофильные гранулоциты и дендритные клетки, представляют меньшие, но функционально значимые клеточные популяции.

**Цель исследования** — определить клеточный фенотипический профиль воспалительных инфильтратов удаленных зубных гранулем и проанализировать различия в распределении иммунокомпетентных клеток между симптоматическими и асимптомными хроническими периапикальными поражениями с использованием иммуногистохимических методик.

**Материалы и методы.** Материалом морфологического исследования стали 80 биопсий корней или верхушек корней вместе с окружающей апикальной тканью, полученных после удаления зуба и кюретажа лунки для этого исследования. Хирургическое вмешательство проводилось при обострении хронического периапикального процесса у 80 пациентов с диагнозом, подтвержденным клинически и рентгенологически. Замороженные срезы окрашивались по методике АРААР (alkaline phosphatase-antialkaline phosphatase) с использованием алкалоидной фосфатазы и антикератозной фосфатазы. Использовали моноклональные специфические антитела из выбранной панели: CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD38, CD80, CD83 и CD86.

**Результаты.** Результаты анализа показали, что не было однородной картины воспаления, предопределенной для проникновения определенного типа иммунокомпетентных клеток. Наиболее многочисленными клетками воспалительного инфильтрата были CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и плазмциты, за которыми следовали CD14<sup>+</sup>, тогда как количество клеток CD80<sup>+</sup>, CD83<sup>+</sup> и CD86<sup>+</sup> было значительно меньше. Средние значения количества воспалительных клеток не показали статистически значимых различий между группами симптоматических и бессимптомных периапикальных поражений, за исключением клеток CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD86<sup>+</sup>, число которых было статистически значимо выше в группе симптоматических поражений.

Важным моментом исследования стало выявление статистически значимого увеличения числа клеток CD8<sup>+</sup> и CD86<sup>+</sup> в группе пациентов с симптоматическим течением хронического периапикального воспаления. CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты статистически значимо преобладали у пациентов с прогрессированием воспалительного поражения. Это может указывать на особую роль клеток CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD86<sup>+</sup> в механизмах обострения хронических периапикальных поражений.

**Заключение.** Результаты данного исследования могут способствовать более глубокому пониманию клеточных механизмов, лежащих в основе хронического периапикального воспаления.

Анализ различий в количестве клеток CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD86<sup>+</sup> между симптоматическими и бессимптомными хроническими периапикальными поражениями открывает новые возможности для разработки подходов, направленных на модуляцию иммунного ответа в пораженных тканях.

**Ключевые слова:** местный иммунитет; апикальный периодонтит; кластеры дифференцировки.

## CHRONIC PERIAPICAL LESIONS WITH VARIOUS SYMPTOMS: LOCAL IMMUNOLOGICAL PROFILE

**N.V. Bagryantseva**

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

It is known that the most numerous cells in affected tissues in apical periodontitis are neutrophilic granulocytes, macrophages, lymphocytes, and plasma cells, while other cells, primarily mast cells, eosinophilic granulocytes, and dendritic cells, represent smaller but functionally significant cellular populations.

**Objective.** To determine the cellular phenotypic profile of inflammatory infiltrates in extracted dental granulomas and analyze differences in the distribution of immunocompetent cells between symptomatic and asymptomatic chronic periapical lesions using immunohistochemical methods.

**Materials and methods.** The morphological study was conducted on 80 biopsy samples of root segments or root apices along with surrounding apical tissue, obtained after tooth extraction and socket curettage for this research. The surgical intervention was performed during exacerbation of chronic periapical inflammation in 80 patients with clinically and radiographically confirmed diagnoses. Frozen sections were stained using the APAAP (alkaline phosphatase-antialkaline phosphatase) method with alkaline phosphatase and antikeratin phosphatase. A selected panel of monoclonal specific antibodies was used: CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD38, CD80, CD83, and CD86.

**Results.** The analysis results showed that there was no uniform pattern of inflammation predetermined by the infiltration of a specific type of immunocompetent cells. The most numerous cells in the inflammatory infiltrate were CD4+, CD8+, and plasma cells, followed by CD14+, while the number of CD80+, CD83+, and CD86+ cells was significantly lower. The mean values of inflammatory cell counts did not show statistically significant differences between symptomatic and asymptomatic periapical lesion groups, except for CD4+, CD8+, and CD86+ cells, whose numbers were significantly higher in the symptomatic lesion group.

An important finding of the study was the statistically significant increase in CD8+ and CD86+ cells in patients with symptomatic chronic periapical inflammation. CD4+ T-lymphocytes were significantly predominant in patients with progressive inflammatory lesions. This may indicate a specific role of CD4+, CD8+, and CD86+ cells in the mechanisms of exacerbation of chronic periapical lesions.

**Conclusion.** The results of this study may contribute to a deeper understanding of the cellular mechanisms underlying chronic periapical inflammation. The analysis of differences in CD4+, CD8+, and CD86+ cell counts between symptomatic and asymptomatic chronic periapical lesions opens new opportunities for developing approaches aimed at modulating the immune response in affected tissues.

**Key words:** local immunity; apical periodontitis; differentiation clusters.

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический периодонтит характеризуется воспалительным поражением, часто вызванным инфицированием корневых каналов. В процессе развития заболевания возникает динамическое равновесие между бактериями, продуктами их жизнедеятельности и защитными механизмами организма [1]. Поскольку эти механизмы нередко оказываются недостаточно эффективными для полного устранения инфекции, иммунная система формирует морфологический и функциональный барьер, предотвращающий дальнейшее проникновение бактерий в глубинные ткани пародонта [2].

Периапикальная гранулема представляет собой инкапсулированную гранулезную ткань, насыщенную воспалительными клетками, фибробластами, мелкими кровеносными сосудами, а также участками инкапсулированной эпителиальной ткани [3]. В зависимости от патогистологических особенностей периапикальные гранулемы могут быть классифицированы как экссудативные, гранулематозные, гранулематозно-фиброзные и некротические [4]. Исследования показывают, что макрофаги, плазмочиты, нейтрофильные гранулоциты и лимфоциты преобладают в составе воспалительного инфильтрата, тогда как другие клетки, такие как натуральные киллерные лимфоциты, тучные клетки, дендритные клетки и эозинофилы, присутствуют в меньшем количестве, но играют важную функциональную роль [5]. Различия в количестве, взаимосвязи и распределении воспалительных клеток могут быть значительными, что связано с большим полиморфизмом основных гистологических форм периапикальных гранулем, обусловленных разной продолжительностью развития заболевания и спецификой защитных реакций организма. Роль клеток воспалительного инфильтрата, и в особенности цитокинов, в иммунопатогенезе периапикальных поражений остается недостаточно изученной [1, 6].

**Цель исследования** — определить клеточный фенотипический профиль воспалительных инфильтратов удаленных зубных гранулем и проана-

лизировать различия в распределении иммунокомпетентных клеток между симптоматическими и асимптомными хроническими периапикальными поражениями с использованием иммуногистохимических методик.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре клинической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии № 1, кафедре патологической анатомии ЯГМУ и на базе стоматологического отделения ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики «Содружество» (г. Ярославль).

Материал для анализа был получен от 80 пациентов обоих полов в возрасте 18–56 лет с клиническим и рентгенологическим диагнозом хронического периапикального поражения. У отобранных пациентов не было системного заболевания, которое могло бы повлиять на развитие периапикального поражения, и они не принимали антибиотики в течение последних трех месяцев. У 38 пациентов заболевание развивалось бессимптомно, в то время как у 42 пациентов отмечались боль и положительная перкуссия, отек по переходной складке, наличие свища и нагноения, а также умеренного регионарного лимфаденита. В соответствии с имеющимися данными клинические случаи были разделены на хронические бессимптомные и хронические симптоматические.

Материал для анализа был получен при удалении зуба (34 образца) или апикотомии (46 образцов), которые были показаны для лечения периапикального поражения. Ткань немедленно помещали в транспортную среду, состоящую из среды RPMI 1640 (Sigma, Германия), антибиотиков и противогрибковых препаратов, и замораживали в жидком азоте при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . Ткань фиксировали в холодном ацетоне при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин, высушивали при комнатной температуре и готовили серийные срезы толщиной 5–6 мкм на микротоме IEC model Minotome Microtom

Cryostat (International Equipment Company, США). На фиксированные препараты наносили первичное моноклональное антитело (mAb) — 20% инактивированную кроличью сыворотку в соответствующем разведении в Tris-buffered saline (TBS), pH=7,6. После этого препараты промывали в TBS и инкубировали с антимышиным иммуноглобулином (Ig) (Dako Denmark A/S, Glostrup, Дания) в присутствии 10% человеческой АВ-сыворотки, предварительно инактивированной при 56°C в течение 45 мин. Затем препараты промывали в TBS и инкубировали в течение 30 мин в растворе алкалоидной фосфатазы и антикератозной фосфатазы (АРААР; Dako Denmark A/S, Glostrup, Дания) при разведении 1:50 в TBS. По истечении инкубации и промывки к препаратам в течение 20 мин добавляли субстрат щелочной фосфатазы (Fast Red Substrate System; Dako Denmark A/S, Glostrup, Дания). На заключительном этапе методики препараты промывали от субстрата в дистиллированной воде и в течение нескольких секунд контрастировали с гематоксилином (Alaun Hg hematoksin; Apteka VMA), при разведении 1:3 в дистиллированной воде. После контрастирования препараты промывали в проточной воде [7].

Срезы периапикальных поражений окрашивали моноклональными антителами (mAb; Dako Denmark A/S, Glostrup, Дания), специфичными для общих Т-лимфоцитов (CD3), общих В-лимфоцитов и плазматических клеток (комбинированные CD19 и CD38), субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4 и CD8), моноцитов/макрофагов (CD14). Субпопуляцию дендритных клеток (DC) идентифицировали моноклональными антителами к антигенам CD1a и CD83. Антитела к CD80 и CD86 идентифицировали с помощью APC (антигенпрезентирующей клетки). Подготовленные таким образом препараты были проанализированы на световом микроскопе ОПТИКА DM-15 (ОПТИКА SRL, Италия). Количество иммунопозитивных клеток учитывали по отношению к общему количеству иммунокомпетентных клеток. Подсчет клеток проводили на репрезентативном срезе каждого образца при

100-кратном увеличении в 10 различных полях зрения [7].

Статистическую обработку исследования произвели на IBM PC-совместимом компьютере с помощью программы STATISTICA version 14.0.1.25 в среде WINDOWS. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — стандартное отклонение. Сопоставление полученных результатов проводилось с использованием  $t$ -теста для несвязанных выборок. Анализ зависимостей проводился с вычислением коэффициента корреляции ( $R_s$ ) Спирмена. Различия (зависимости) считались достоверными, если полученное значение  $p$  для данного критерия (теста) было ниже критического уровня значимости  $\alpha=0,05$  [8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичный морфологический анализ препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, показал, что все воспалительные поражения были хронического гранулематозного типа. Было выявлено, что наиболее распространенными клетками воспалительного инфильтрата во всех анализируемых образцах были мононуклеарные клетки, организованные в виде диффузных инфильтратов.

Результаты количественного анализа показали, что клетки CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоциты) составляли самую многочисленную популяцию воспалительных клеток во всех исследованных образцах, в среднем  $193,4 \pm 32,3$  кл./мм<sup>2</sup> ткани. Установлено, что количество Т-лимфоцитов в фокальных инфильтратах было значительно выше, чем в диффузных. В более мелких очаговых инфильтратах, которые были распределены вблизи сосудов с высоким эндотелием, CD3<sup>+</sup> составляли более 90% клеточного инфильтрата. Отдельные клетки CD3<sup>+</sup> также присутствовали в пролиферирующем эпителии.

Расположение клеток CD4<sup>+</sup> было аналогично расположению клеток CD3<sup>+</sup>, но их количество было значительно меньше и составляло  $105,6 \pm 17,7$  кл./мм<sup>2</sup> ткани. Однако, в отличие от типичной лимфоцитарной морфологии клеток CD3<sup>+</sup>, определенное

количество клеток CD4<sup>+</sup> имело характеристики удлиненных, веретенообразных или звездообразных клеток, которые по своим морфологическим признакам напоминают дендритные клетки. Такие клетки чаще всего локализовались вблизи пролиферирующего эпителия, организовывались в виде лимфатических агрегатов или диффузно рассеивались в ткани.

Количественный анализ показал, что число клеток CD8<sup>+</sup> было значительно меньше по сравнению с CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> и составляло в среднем 79,3±11,4 кл./мм<sup>2</sup> ткани. В отличие от CD4<sup>+</sup>, которые были в основном организованы в виде лимфатических агрегатов, клетки CD8<sup>+</sup> были диффузно распределены во всей ткани с воспалением. Лимфоциты CD8<sup>+</sup> были распределены группами в периферических областях инфильтратов. Клетки CD8<sup>+</sup> были особенно многочисленны в интраэпителиальной локализации.

В-лимфоциты (CD19/CD38) чаще были организованы в виде клеточных агрегатов, и значительно реже наблюдалось их диффузное распределение. Некоторые лимфоидные агрегаты, имевшие вид фолликулов, более чем на 90% состояли из плаз-

моцитов и плазмобластов. Среднее количество клеток CD19<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> составило 117,3±35,6 кл./мм<sup>2</sup> ткани.

Клетки CD14<sup>+</sup> составляли значительную популяцию инфильтрирующих клеток во всех исследованных препаратах. Среднее число составило 88,3±14,7 кл./мм<sup>2</sup> срезов ткани. Наблюдалось одинаковое количество очаговых и диффузных инфильтратов. Наибольшее количество клеток имело характеристики крупных многоядерных клеток, похожих на моноциты. Однако в диффузных клеточных инфильтратах также наблюдались удлиненные фибробластоподобные клетки.

Экспрессия маркеров CD80 и CD86 значительно варьировала не только между различными препаратами, но и на одном препарате в различных полях зрения. Количество клеток CD80<sup>+</sup> составляло в среднем 36,8±5,3 кл./мм<sup>2</sup> ткани, в то время как количество клеток CD86<sup>+</sup> было немного выше и в среднем составило 52,4±7,7 кл./мм<sup>2</sup>. Распределение их было в основном диффузным.

Количество клеток CD83<sup>+</sup> варьировалось от почти едва обнаруживаемой экспрессии (1–2 клетки/мм<sup>2</sup> ткани) до максимальной — 80–90 кл./мм<sup>2</sup> ткани.

**Количественные характеристики экспрессии иммунофенотипических маркеров в тканях с симптоматическими и бессимптомными периапикальными поражениями, M±m**

Маркер	Симптоматические поражения (n=38), кл./мм <sup>2</sup>	Бессимптомные поражения, (n=42), кл./мм <sup>2</sup>	p
CD3 <sup>+</sup>	205,8±34,1	181,0±29,7	0,12
CD4 <sup>+</sup>	115,2±18,5	96,0±16,3	<0,05
CD8 <sup>+</sup>	88,5±12,1	70,1±10,2	<0,05
CD14 <sup>+</sup>	92,4±15,3	84,2±13,8	0,21
CD19 <sup>+</sup> /CD38 <sup>+</sup>	125,6±38,4	109,0±32,5	0,18
CD80 <sup>+</sup>	40,2±6,1	33,4±4,8	0,07
CD83 <sup>+</sup>	42,8±5,2	26,4±3,8	<0,05
CD86 <sup>+</sup>	60,5±8,5	44,3±6,9	<0,05

В среднем количество клеток CD83<sup>+</sup> составляло 34,6±4,5 кл./мм<sup>2</sup> ткани и было аналогично количеству клеток CD80<sup>+</sup>. Клетки CD83<sup>+</sup> были наиболее распространенными за пределами очаговых лимфоцитарных инфильтратов. Отмечено, что количество клеток CD83<sup>+</sup> при симптоматических периапикальных поражениях было значительно выше, чем при бессимптомных. Наибольшее количество клеток CD83<sup>+</sup> присутствовало в зонах, где преобладала экспрессия CD4<sup>+</sup>.

Результаты сравнительного фенотипического анализа воспалительных клеток при симптоматических (n=38) и бессимптомных поражениях (n=42) показали, что наблюдаются значительные различия в количестве всех субпопуляций воспалительных клеток, исследованных в обеих группах пациентов (см. таблицу). Вместе с тем для основного количества маркеров различия не являются статистически значимыми.

Важным моментом исследования стало выявление статистически значимого ( $p \leq 0,05$ ) увеличения числа клеток CD8<sup>+</sup> и CD86<sup>+</sup> в группе пациентов с симптоматическим течением хронического периапикального воспаления. CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) преобладали у пациентов с прогрессированием воспалительного поражения. Это может указывать на особую роль CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD86<sup>+</sup> клеток в механизмах обострения хронических периапикальных поражений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное исследование было сосредоточено на различиях в фенотипическом профиле клеток воспалительного инфильтрата хронических периапикальных процессов, их количественных отношениях и распределении между симптоматическими и бессимптомными хроническими периапикальными поражениями. Применяемый иммуногистохимический метод APAAP (alkaline phosphatase-antialkaline phosphatase) представляет собой чувствительный и надежный метод и подходит для идентификации иммунокомпетентных клеток при воспалительном поражении [7, 9]. Ре-

зультаты исследования показали высокую степень неоднородности воспалительных инфильтратов, а также постоянную склонность к изменению их состава и структуры, что связано с прогрессированием заболевания. Кроме того, клетки CD3<sup>+</sup> представляют собой самую низкую клеточную популяцию в наибольшем количестве исследованных образцов, без статистической разницы между симптоматическими и бессимптомными поражениями, что согласуется с данными Т.А. da Silva с соавт. [10]. Связь между клетками CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> является показателем иммунорегуляторного статуса организма и изменяется в процессе развития хронического воспаления [1, 3]. В нашем исследовании среднее значение клеток CD4<sup>+</sup> составляло 96,5±61,6 кл./мм<sup>2</sup> ткани, в то время как среднее значение клеток CD8<sup>+</sup> — 62,2±28,2 кл./мм<sup>2</sup> ткани.

Ряд авторов в своих работах подтвердили, что количество Т-лимфоцитов преобладает над количеством В-лимфоцитов [11, 12]. Это указывает на то, что механизмы клеточного иммунитета играют ключевую роль в хронических воспалительных реакциях, происходящих при периапикальных поражениях [13, 14].

Также показано, что на стадиях развития гранулем зубов преобладает количество клеток CD4<sup>+</sup> по сравнению с CD8<sup>+</sup> и существует тенденция к инверсии этой взаимосвязи во время прогрессирования заболевания [15]. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие клеток CD4<sup>+</sup> связано с развитием воспалительного поражения и деструкцией кости, которые характеризуют ранние стадии заболевания. Наличие же клеток CD8<sup>+</sup> говорит о стабилизации хронического воспалительного поражения, что связано с иммуносупрессивными эффектами, оказываемыми этими клетками. Т. Krongbaramee с соавт. [9] и V. Parayannopoulos [13] объясняют связь между клетками CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> типом хронического периапикального поражения. В своих работах они показали разницу в структуре клеток воспалительного инфильтрата периапикальных кист и грану-

лем, выявив в кистах более высокое количество  $CD4^+$ , чем в зубных гранулемах.

А.Ф. Юсупова с соавт. [16] в своем исследовании показали, что на начальных стадиях развития заболевания преобладает Т-лимфоцитарная инфильтрация, тогда как при выраженном периапикальном поражении преобладают В-лимфоциты. Возможно, это указывает на то, что гуморальные иммунные реакции играют ключевую роль на более поздних стадиях развития заболевания, характеризующихся тенденцией к стабилизации. Результаты этого исследования продемонстрировали статистически значимое различие в количестве клеток  $CD4^+$  и  $CD8^+$  между симптоматическими и бессимптомными хроническими периапикальными процессами. Также количество макрофагов при симптоматических поражениях было выше, чем при бессимптомных, но уже без статистической значимости. Этот вывод согласуется с результатами ряда исследований [17, 18], где количество макрофагов варьировалось от 15 до 30% по сравнению с общим количеством клеток воспаления. Количество этих клеток было значительно выше в процессах с преобладанием Т-лимфоцитов по сравнению с В-лимфоцитами [17]. В.Zhang с соавт. [19] в своем исследовании указали, что активированные макрофаги представляют собой источник цитокинов, ответственных за резорбцию кости. В работе J.Liu с соавт. [20] отмечено, что присутствие макрофагов чрезвычайно важно, они представляют собой первые линии защиты, участвующие в фагоцитозе, секреции простагландинов, ферментов и цитокинов. Некоторые цитокины, в частности IL-1 и TNF- $\alpha$ , способствуют резорбции кости и проявляют ингибирующий эффект в отношении репаративных процессов при периапикальном воспалении. Макрофаги также играют важную роль в инициации иммунных реакций [11, 15]. Количественный анализ показал, что число клеток  $CD3^+$  и  $CD14^+$  было значительно выше в тканях с выраженной воспалительной пролиферацией эпителия, что согласуется с результатами других авторов [21].

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Полученные результаты исследования клеточного фенотипического профиля воспалительных инфильтратов удаленных зубных гранул могут способствовать идентификации пациентов с повышенным риском обострений. Это позволит не только своевременно проводить профилактические мероприятия, но и корректировать планы лечения на основании индивидуальных иммунологических характеристик.

Анализ различий в количестве клеток  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  и  $CD86^+$  между симптоматическими и бессимптомными хроническими периапикальными поражениями открывает новые возможности для углубленного изучения роли иммунного ответа в патогенезе хронического периапикального воспаления.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

**Конфликта интересов** не отмечено.

## **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Гажва С.И. *Кариез твердых тканей зубов. Междисциплинарные подходы к изучению этиологии, патогенеза и профилактики*. Н.Новгород: ПИМУ; 2020. Gazhva S.I. *Karies tverdykh tkaney zubov. Mezhdistsiplinarnye podkhody k izucheniyu etiologii, patogeneza i profilaktiki* [Caries of hard tissues of teeth. Interdisciplinary approaches to the study of etiology, pathogenesis and prevention]. Nizhny Novgorod: PIMU; 2020.
2. Karamifar K., Tondari A., Saghiri M.A. Endodontic periapical lesion: an overview on the etiology, diagnosis and current treatment modalities. *Eur Endod J* 2020; 5(2): 54–67, <https://doi.org/10.14744/eej.2020.42714>.
3. Galler K.M., Weber M., Korkmaz Y., Widbiller M., Feuerer M. Inflammatory response mechanisms of the dentine-pulp complex and the periapical tissues. *Int J Mol Sci* 2021; 22(3):1480, <https://doi.org/10.3390/ijms22031480>.
4. Alghamdi F., Alhaddad A.J., Abuzinadah S. Healing of periapical lesions after surgical endodontic

retreatment: a systematic review. *Cureus* 2020; 12(2): e6916, <https://doi.org/10.7759/cureus.6916>.

5. Блинова А.В., Румянцев В.А. Деструктивные поражения апикального периодонта: достижения фундаментальной и прикладной науки в современных подходах к решению проблемы. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)* 2021; 9(3): 471–480, <https://doi.org/10.23888/HMJ202193471-480>.  
Blinova A.V., Rumyantsev V.A. Destructive lesions of apical periodontitis: achievements of fundamental and applied science in modern approaches to solving the problem. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)* 2021; 9(3): 471–480, <https://doi.org/10.23888/HMJ202193471-480>.

6. Agarwal S.R., Bendgude V.D., Kakodkar P. Evaluation of success rate of lesion sterilization and tissue repair compared to vitapex in pulpally involved primary teeth: a systematic review. *J Conserv Dent* 2019; 22(6): 510–515, [https://doi.org/10.4103/JCD.JCD\\_76\\_20](https://doi.org/10.4103/JCD.JCD_76_20).

7. *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic application*. Dabbs D.J. (editor). Philadelphia: Elsevier; 2021.

8. Баврина А.П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях. *Медицинский альманах* 2020; 2: 95–104. Bavrina A.P. Modern rules for the use of descriptive statistics methods in biomedical research. *Medicinskij al'manah* 2020; 2: 95–104.

9. Krongbamee T., Wongpattaraworakul W., Lancel E.A., Hellstein J.W., Teixeira F.B. Retrospective evaluation of periradicular biopsies: an 18-year study. *J Endod* 2023; 49(11): 1457–1463, <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.07.023>.

10. Da Silva T.A., de Araújo L.P., Gobbo L.B., de-Jesus-Soares A., Gomes B.A., de Almeida J.F.A., Ferraz C.C.R. Outcome of root canal treatment of teeth with asymptomatic apical periodontitis treated with foraminal enlargement and 2% chlorhexidine gel: a retrospective cohort study. *J Endod* 2023; 49(8): 972–979, <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.06.005>.

11. Агарков Н.М., Глаголева Я.В., Замулин Д.О., Гонтарева И.С. Динамика параметров гуморального иммунитета десневой жидкости на фоне сочетанной иммунотерапии больных детей с обострением хронического гранулирующего перио-

донтиа. *Медицинская иммунология* 2020; 22(3): 557–562, <https://doi.org/10.15789/1563-0625-DOH-1805>.  
Agarkov N.M., Glagoleva Ya.V., Zamulin D.O., Gontareva I.S. Dynamics of humoral immunity in gingival fluid during combined immunotherapy in pediatric patients with exacerbation of chronic granulomatous periodontitis. *Meditsinskaya immunologiya* 2020; 22(3): 557–562, <https://doi.org/10.15789/1563-0625-DOH-1805>.

12. Мовсесян Н.А., Жильцов И.В., Торосян Т.А. Изменение некоторых иммунологических показателей ротовой жидкости у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. *Современная стоматология* 2022; 1: 35–39. Movsesyan N.A., Zhiltsov I.V., Torosyan T.A. Changes in some immunological parameters of the oral fluid in patients with infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial region. *Sovremennaya stomatologiya* 2022; 1: 35–39.

13. Papayannopoulos V. NET histones inflame periodontitis. *J Exp Med* 2023; 220(9): e20230783, <https://doi.org/10.1084/jem.20230783>.

14. Мануйлова Э.В., Денисенко Л.Н., Деревянченко С.П., Колесова Т.В. Показатели клеточного иммунитета полости рта при лечении апикального периодонтита. *Волгоградский научно-медицинский журнал* 2021; 3: 49–52. Manuilova E.V., Denisenko L.N., Derevyanchenko S.P., Kolesova T.V. Indicators of cellular immunity of the oral cavity in the treatment of apical periodontitis. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* 2021; 3: 49–52.

15. Ando Y., Tsukasaki M., Huynh N.C., Zang S., Yan M., Muro R., Nakamura K., Komagamine M., Komatsu N., Okamoto K., Nakano K., Okamura T., Yamaguchi A., Ishihara K., Takayanagi H. The neutrophil-osteogenic cell axis promotes bone destruction in periodontitis. *Int J Oral Sci* 2024; 16(1): 18, <https://doi.org/10.1038/s41368-023-00275-8>.

16. Юсупова А.Ф., Герасимова Л.П., Кабинова М.Ф., Усманова И.Н., Машкина И.В. Сравнительная оценка эффективности эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита. *Проблемы стоматологии* 2019; 15(4): 72–79, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15->

4–72–79. Yusupova A. F., Gerasimova L. P., Kabirova M. F., Usmanova I. N., Mashkina I. V. Comparative evaluation of the effectiveness of endodontic treatment of chronic apical periodontitis. *Problemy stomatologii* 2019; 15(4): 72–79, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-4-72-79>.

17. Lin X., Lv X., Li B., Meng Q., Lai H., Gong Q., Tong Z. Heterogeneity of T-cells in periapical lesions and in vitro validation of the proangiogenic effect of GZMA on HUVECs. *Int Endod J* 2023; 56(10): 1254–1269, <https://doi.org/10.1111/iej.13951>.

18. Куратов И.А., Нагаева М.О., Корнеева М.В., Сурков М.А. Анализ причин неудач эндодонтического лечения и удаления зубов с диагнозом хронический апикальный периодонтит. *Проблемы стоматологии* 2019; 15(1): 28–32, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-1-28-32>. Kuratov I. A., Nagaeva O. M., Korneeva M. V., Surkov M. A. Analysis of the causes of failure of endodontic treatment and the causes of tooth extraction with a diagnosis of chronic apical periodontitis. *Problemy stomatologii* 2019; 15(1): 28–32, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-1-28-32>.

19. Zhang B., Zhu G., Liu J., Zhang C., Yao K., Huang X., Cen X., Zhao Z. Single-cell transcriptional profiling

reveals immunomodulatory properties of stromal and epithelial cells in periodontal immune milieu with diabetes in rats. *Int Immunopharmacol* 2023; 123: 110715, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110715>.

20. Liu J., Yue J., Wang K., Zhou L., Mao H., Chen Z., Li Q., Zhang L. Tertiary lymphoid structures are related to inflammatory progression and bone loss in human apical periodontitis. *J Endod* 2023; 49(9): 1138–1144, <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.06.006>.

21. Shrestha A., Zhu Y., Ali A. High-fat diet influences dendritic cells and T-cell infiltration in apical periodontitis in mice. *J Endod* 2024; 50(4): 506–513.e2, <https://doi.org/10.1016/j.joen.2024.01.015>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Н. В. Багрянцева**, к.м.н., ассистент кафедры клинической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии № 1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль.

**Для контактов:** Багрянцева Наталья Владимировна, e-mail: nbogryanceva@mail.ru

# ОСНОВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

УДК 616.127-005.8

3.1.20 — кардиология

Поступила 23.10.2024

**А.Д. Зайцев<sup>1</sup>, Е.С. Коротаева<sup>1</sup>, Л.Ю. Королева<sup>1</sup>, Г.В. Ковалева<sup>2</sup>, В.П. Носов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород

**Цель исследования** — выявить предикторы риска госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

**Материалы и методы.** Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 225 пациентов с ОКС. Пациенты были разделены на две группы: 1-я (n=101) — основная группа, в которую были включены пациенты с летальным исходом на госпитальном этапе, 2-я (n=124) — контрольная группа. Статистическую значимость различий количественных признаков оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, качественных — с помощью  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса и Фишера. Для установления потенциальных предикторов исхода проводили однофакторный регрессионный анализ. Степень прогноза предиктора выражалась через отношение шансов (ОШ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** По результатам однофакторного регрессионного анализа клинико-демографических и лабораторно-инструментальных показателей пациентов из основной группы и контрольной группы были выявлены следующие предикторы, повышающие риск летального исхода на госпитальном этапе при ОКС: возраст старше 73 лет (ОШ 11,34 (95% ДИ 5,45–23,58);  $p < 0,0001$ ); женский пол (ОШ 3,43 (95% ДИ 1,96–6,00);  $p < 0,0001$ ); развитие острой сердечной недостаточности (ОСН) Killip  $\geq$  II классу (ОШ 15,27 (95% ДИ 6,98–33,43);  $p < 0,0001$ ); высокий риск кровотечений по шкале CRUSADE  $> 46$  баллов (ОШ 27,15 (95% ДИ 13,30–55,43);  $p < 0,0001$ ); ЧСС  $> 88$  уд./мин (ОШ 5,44 (95% ДИ 2,59–11,44);  $p < 0,0001$ ); САД  $\leq 115$  мм рт. ст. (ОШ 8,79 (95% ДИ 4,31–17,92);  $p < 0,0001$ ) и ДАД  $\leq 69$  мм рт. ст. (ОШ 10,96 (95% ДИ 4,63–25,91);  $p < 0,0001$ ); а также высокий балл модифицированного индекса шока (МИШ, ЧСС/срАД, балл)  $> 0,87$  балла (ОШ 6,60 (95% ДИ 3,53–12,35);  $p < 0,0001$ ) и ударный индекс креатинина ((индекс шока (ЧСС/САД) $\times 100$ )–расчетный коэффициент креатинина (рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта))  $> -8,57$  балла (ОШ 12,02 (95% ДИ 6,23–23,18);  $p < 0,0001$ ). Также в исследовании было показано, что ряд сопутствующих заболеваний и состояний увеличивают риск госпитальной летальности у пациентов с ОКС: наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа (ОШ 1,62 (95% ДИ (1,21–2,16);  $p = 0,0009$ ); ожирение с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 32$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ 8,62 (95% ДИ 4,69–15,83);  $p < 0,0001$ ); снижение уровня гемоглобина  $\leq 127$  г/л (ОШ 3,84 (95% ДИ 2,14–6,88);  $p < 0,0001$ ); снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $\leq 55$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по СКД–ЕРІ (ОШ 7,77 (95% ДИ 4,28–14,11);  $p < 0,0001$ ); уровень глюкозы крови (независимо

от того, есть СД 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) в анамнезе или нет)  $\geq 9,7$  ммоль/л (ОШ 8,37 (95% ДИ 4,18–16,76);  $p < 0,0001$ ). Из инструментальных показателей, влияющих на госпитальную летальность, статистически значимыми оказались следующие предикторы: снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\leq 42\%$  (по Simpson) (ОШ 20,19 (95% ДИ 10,16–40,13);  $p < 0,0001$ ); повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА)  $\geq 38$  мм рт. ст. (ОШ 12,47 (95% ДИ 6,61–23,56);  $p < 0,0001$ ), а также выявленные по данным электрокардиографии (ЭКГ) жизнеугрожающие нарушения ритма (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия) (ОШ 3,94 (95% ДИ 2,13–7,26);  $p < 0,0001$ ); развитие инфаркта миокарда передней и задней (отведения V7–V9) локализации (ОШ 1,79 (95% ДИ 1,04–3,05);  $p = 0,03$ ) и (ОШ 3,66 (95% ДИ 1,13–11,89);  $p = 0,03$ ) соответственно.

**Заключение.** В ходе исследования был получен ряд независимых предикторов госпитальной летальности у пациентов с ОКС, что свидетельствует о многофакторной природе данного неблагоприятного исхода. Наиболее значимыми предикторами являются: возраст старше 73 лет; ОЧ Killip  $\geq$  II классу; высокий риск кровотечений по шкале CRUSADE; ожирение с ИМТ  $\geq 32$  кг/м<sup>2</sup>; снижение ФВ ЛЖ  $\leq 42\%$ ; повышение СДЛА  $\geq 38$  мм рт. ст.; снижение СКФ по СКД-EPI  $\leq 55$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также уровень глюкозы крови  $\geq 9,7$  ммоль/л.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром; предикторы летальности; прогнозирование; стратегия реперфузионной терапии.

## KEY PREDICTORS OF IN-HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

A.D. Zaitsev<sup>1</sup>, E.S. Korotaeva<sup>1</sup>, L.Yu. Koroleva<sup>1</sup>, G.V. Kovaleva<sup>2</sup>, V.P. Nosov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod

**Objective.** The aim of this study was to identify risk predictors of in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Materials and methods.** A retrospective analysis of medical records of 225 patients with ACS was conducted. The patients were divided into two groups: Group 1 (n=101) — the main group, including patients with fatal outcomes during hospitalization, and Group 2 (n=124) — the control group. Statistical significance of differences in quantitative variables was assessed using the Mann–Whitney test, while categorical variables were analyzed using Pearson's chi-square test with Yates' correction and Fisher's exact test. Potential outcome predictors were identified through univariate regression analysis. The predictive value of each factor was expressed as an odds ratio (OR). Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Based on univariate regression analysis of clinical, demographic, laboratory, and instrumental parameters of patients in both groups, the following predictors were identified as increasing the risk of in-hospital mortality in ACS patients: age  $>73$  years (OR 11.34, 95% CI 5.45–23.58;  $p < 0.0001$ ); female sex (OR 3.43, 95% CI 1.96–6.00;  $p < 0.0001$ ); development of

acute heart failure (AHF) of Killip class  $\geq$  II (OR 15.27, 95% CI 6.98–33.43;  $p < 0.0001$ ); high risk of bleeding (CRUSADE score  $> 46$ ) (OR 27.15, 95% CI 13.30–55.43;  $p < 0.0001$ ); heart rate (HR)  $> 88$  bpm (OR 5.44, 95% CI 2.59–11.44;  $p < 0.0001$ ); systolic blood pressure (SBP)  $\leq 115$  mmHg (OR 8.79, 95% CI 4.31–17.92;  $p < 0.0001$ ); diastolic blood pressure (DBP)  $\leq 69$  mmHg (OR 10.96, 95% CI 4.63–25.91;  $p < 0.0001$ ); high modified shock index (MSI, HR/mean arterial pressure)  $> 0.87$  (OR 6.60, 95% CI 3.53–12.35;  $p < 0.0001$ ); high creatinine shock index ((shock index (HR/SBP)  $\times 100$ ) — creatinine clearance coefficient (calculated by Cockcroft-Gault formula))  $> -8.57$  (OR 12.02, 95% CI 6.23–23.18;  $p < 0.0001$ ).

Additionally, the presence of certain comorbidities and conditions increased the risk of in-hospital mortality: type 2 diabetes mellitus (T2DM) (OR 1.62, 95% CI 1.21–2.16;  $p = 0.0009$ ); obesity with a body mass index (BMI)  $\geq 32$  kg/m<sup>2</sup> (OR 8.62, 95% CI 4.69–15.83;  $p < 0.0001$ ); hemoglobin level  $\leq 127$  g/L (OR 3.84, 95% CI 2.14–6.88;  $p < 0.0001$ ); estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $\leq 55$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> (CKD-EPI) (OR 7.77, 95% CI 4.28–14.11;  $p < 0.0001$ ); blood glucose level  $\geq 9.7$  mmol/L (regardless of a history of T2DM or impaired glucose tolerance) (OR 8.37, 95% CI 4.18–16.76;  $p < 0.0001$ ).

Instrumental predictors of in-hospital mortality included: left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 42\%$  (Simpson method) (OR 20.19, 95% CI 10.16–40.13;  $p < 0.0001$ ); pulmonary artery systolic pressure (PASP)  $\geq 38$  mmHg (OR 12.47, 95% CI 6.61–23.56;  $p < 0.0001$ ); life-threatening arrhythmias on electrocardiography (ECG), including atrial fibrillation (AF), atrial flutter (AFL), ventricular fibrillation (VF), and ventricular tachycardia (VT) (OR 3.94, 95% CI 2.13–7.26;  $p < 0.0001$ ); myocardial infarction (MI) with anterior localization (OR 1.79, 95% CI 1.04–3.05;  $p = 0.03$ ) and posterior localization (leads V7–V9) (OR 3.66, 95% CI 1.13–11.89;  $p = 0.03$ ).

**Conclusion.** The study identified several independent predictors of in-hospital mortality in ACS patients, highlighting the multifactorial nature of this adverse outcome. The most significant predictors include age  $> 73$  years, AHF Killip class  $\geq$  II, high CRUSADE score, obesity (BMI  $\geq 32$  kg/m<sup>2</sup>), reduced LVEF ( $\leq 42\%$ ), elevated PASP ( $\geq 38$  mmHg), decreased eGFR ( $\leq 55$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>), and blood glucose level  $\geq 9.7$  mmol/L.

**Key words:** acute coronary syndrome; mortality predictors; prognosis; reperfusion therapy strategy.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике, лечении и профилактике ишемической болезни сердца (ИБС), данное заболевание по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии и здравоохранения в целом, унося более трети жизней (43,8%) от общего числа смертельных случаев. Основной причиной госпитализаций при ИБС является развитие острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. После установления диагноза ОКС важнейшей задачей является определение прогноза пациента. При развитии у пациентов ОКС, независимо от его типа, необходимо оценивать прогно-

стические показатели риска летальных исходов с целью быстрого принятия решений и оптимизации тактики ведения пациента. Как известно, летальность пациентов с ОКС, особенно пациентов с кардиогенным шоком, на сегодняшний день остается высокой [2]. Причем большинство смертельных исходов приходится на ранние сроки от начала ОКС, т.е. в первые 24 часа госпитализации пациента [3].

В настоящее время существует множество шкал для оценки риска летального исхода (GRACE, TIMI, PURSUIT, EuroSCORE II, РЕКОРД), однако они учитывают в основном хорошо известные «классические» факторы риска [4, 5]. При этом ле-

тальность при развитии ОКС остается достаточно высокой [6].

**Цель исследования** — выявить предикторы риска госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России и Регионального сосудистого центра № 2 ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко». В ретроспективный анализ были включены 225 пациентов с ОКС, госпитализированные в отделение неотложной кардиологии Регионального сосудистого центра № 2 ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» за период с января 2021 по июль 2022 года. В основную группу (n=101) были включены пациенты с летальным исходом на госпитальном этапе; контрольную группу составили 124 пациента. В исследование включались все последовательно госпитализированные больные старше 18 лет с подозрением на один из типов ОКС на момент поступления в стационар: ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) (ангинозная боль более 20 мин, одышка, синкопе, остановка кровообращения; изменения на ЭКГ: элевация сегмента ST  $\geq 1$  мм по крайней мере в двух смежных отведениях или, предположительно, новая полная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ)) или ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) (ангинозная боль более 20 мин, нарастание класса стенокардии до III ФК; отсутствие на ЭКГ элевации сегмента ST). Критерием исключения являлся острый инфаркт миокарда (ОИМ), ставший осложнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

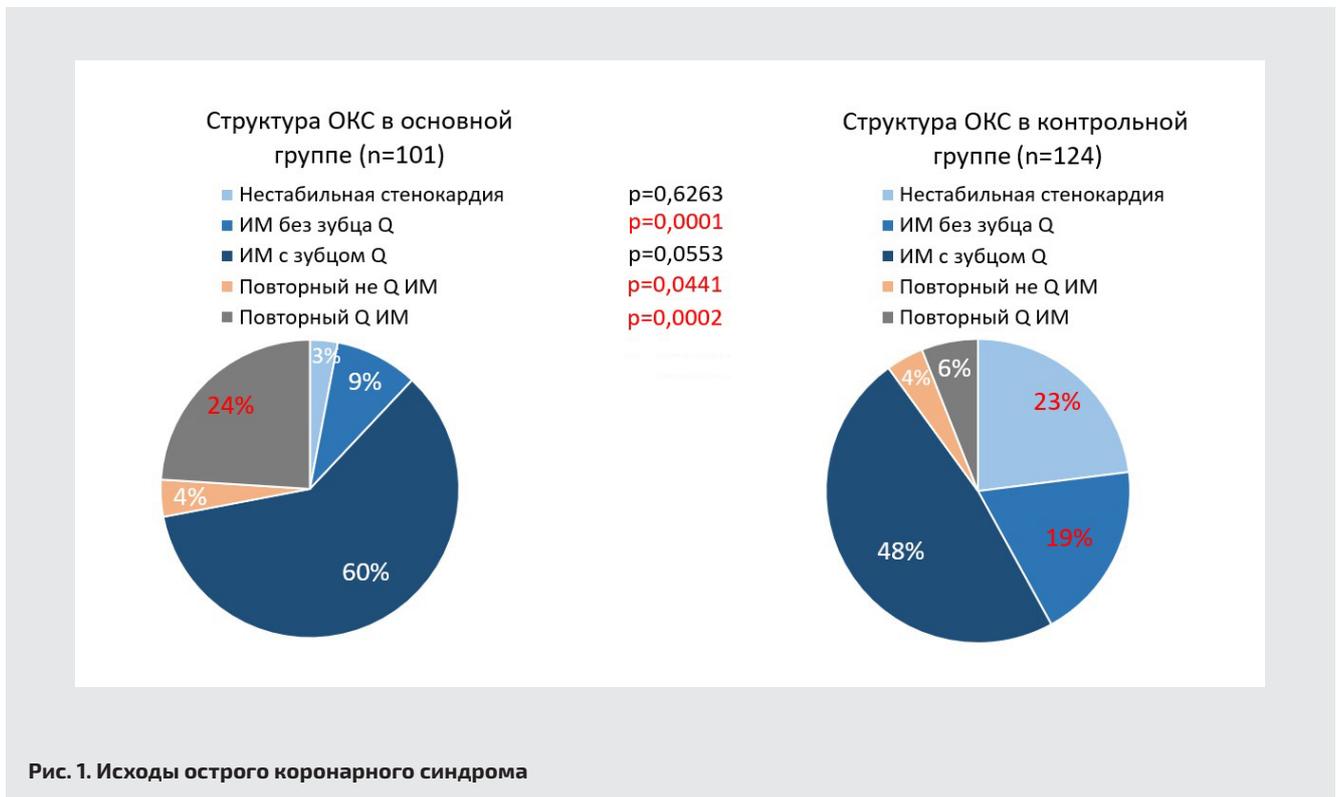
Был проведен анализ клинико-демографических характеристик пациентов с ОКС: пола, возраст-

та, сроков поступления в ЧКВ-центр, показателей артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и др.; общего клинического и биохимического анализов крови; результатов электрокардиографии, трансторакальной эхокардиографии и коронарной ангиографии. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica v. 10.0 и MedCalc v. 20.0. Для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий количественных признаков оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, качественных — с помощью точного критерия Фишера,  $\chi^2$  Пирсона и  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Нормально распределенные данные представлены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  — среднее значение,  $SD$  — стандартное отклонение). Данные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде  $Me$  [МКИ] (где  $Me$  — медиана, МКИ — межквартильный интервал). Порог отсека для количественных показателей определен с применением ROC-анализа. Для установления потенциальных предикторов исхода проводили однофакторный регрессионный анализ. Степень прогноза предиктора выражалась через отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обработки данных и проведения сравнительного анализа между основной и контрольной группой были получены следующие различия в структуре ОКС: в основной группе чаще был зарегистрирован инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) (83% vs 52%;  $p < 0,0001$ ), повторный Q-ИМ (24% vs 6%;  $p = 0,0002$ ) и рецидивирующий ИМ (9% vs 1%;  $p = 0,0037$ ). Схема исходов ОКС представлена на рисунке 1.

В таблице отражены статистически значимые результаты, полученные после проведения сравнительного анализа между контрольной группой и основной группой. С помощью ROC-анализа для



каждого количественного параметра был определен порог отсечения с последующим переводом в бинарную переменную и с дальнейшим проведением однофакторной логической регрессии, а также оценкой отношения шансов риска развития госпитальной летальности.

Данные некоторых исследований показывают, что возраст и пол ассоциированы с повышенной госпитальной летальностью при ОКС с преобладанием риска летальности у женщин, перенесших ОКС после менопаузы из-за снижения эстрогена и его протективных свойств по отношению к эндотелию сосудов [7, 8]. Были выявлены гендерные различия в развитии неблагоприятного исхода при ОКС между группами. Так, женский пол имел больший риск госпитальной летальности по сравнению с мужским (ОШ 3,43 (95% ДИ 1,96–6,00);  $p < 0,0001$ ). Согласно полученным результатам, женщины в возрасте  $> 77$  лет (ОШ 23,95 (95% ДИ 5,20–110,31);  $p < 0,0001$ ) и все пациенты (мужчины и жен-

щины) в возрасте  $> 73$  лет (ОШ 11,34 (95% ДИ 5,45–23,58);  $p < 0,0001$ ) при ОКС имели повышенный риск госпитальной летальности. Также в литературе описывается взаимосвязь между высоким риском развития кровотечений и госпитальной летальностью при ОКС [9–12]. В нашем исследовании этот факт нашел свое подтверждение, риск кровотечений у пациентов с ОКС оценивался по шкале CRUSADE. Согласно этой шкале, выделяют 5 степеней риска кровотечений: очень низкий (3,1%) — менее 20 баллов, низкий (5,5%) — от 21 до 30 баллов, умеренный (8,6%) — от 31 до 40 баллов, высокий (11,9%) — от 41 до 50 баллов и очень высокий (19,5%) — более 50 баллов. Пациенты из основной группы имели статистически значимо более высокий балл по CRUSADE и чаще попадали в группу высокого риска кровотечений по сравнению с пациентами из контрольной группы 51 (42; 59) vs 35 (26; 43);  $p < 0,0001$ . Стоит отметить, что сумма баллов по шкале CRUSADE  $> 46$  (ОШ 27,15 (95% ДИ

**Клинико-демографическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов,  
включенных в исследование**

Предикторы	Контрольная группа, n=124	Основная группа, n=101	p
Средний возраст, лет	63,2±9,2	73±10,2	<0,0001
Женский пол, абс. (%)	33 (26,6)	56 (55)	<0,0001
СД 2-го типа, n (%)	30 (24,1)	46 (45,5)	0,0008
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,4±5,1	32,2±4,9	<0,0001
ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	48 (38,7)	79 (78,2)	<0,0001
ЧСС, уд./мин	76,0±11,6	81,62±26,7	0,0010
САД, мм рт. ст.	133±17,6	112±36,07	<0,0001
ДАД, мм. рт. ст.	82±10,1	68±22,1	<0,0001
МИШ (ЧСС/срАД), балл	0,76±0,13	1,02±0,51	<0,0001
Ударный индекс креатинина, балл	-22,1±29,6	20,15±44,9	<0,0001
Глюкоза без СД 2-го типа, ммоль/л	5,8 (5,3; 6,6)	7,0 (5; 10,7)	0,0256
Глюкоза при наличии СД 2-го типа, ммоль/л	7,8 (7; 9,9)	11,4 (9,9; 16,6)	0,0015
Общий уровень глюкозы, ммоль/л	6,1 (5,4; 7,7)	9,1 (6,2; 12,7)	<0,0001
Анемия, Hb<120 г/л	18 (15%)	41 (41%)	<0,0001
Гемоглобин (Hb), г/л	142 (129; 150)	127 (112; 141)	<0,0001
ФВ ЛЖ, %	53 (46; 56)	40 (35; 47)	<0,0001
СДЛА, мм рт. ст.	34 (31; 37)	39,5 (34; 45)	<0,0001
ТЛТ, n (%)	27 (21)	7 (8)	<0,0001
Отказ от КАГ, n (%)	0 (0)	37 (37)	<0,0001
СКФ по СКD-EPI < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , абс. (%)	43 (34,6)	77 (76,2)	<0,0001
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	65 (56; 77)	45 (30; 59)	<0,0001
СКФ по Кокрофту–Голту, мл/мин	77 (62; 95)	60 (51; 60)	<0,0001
Баллы по шкале GRACE	131 (115; 152)	196 (170; 234)	<0,0001
Баллы по шкале CRUSADE	35 (26; 43)	51 (42; 59)	<0,0001
Жизнеугрожающие аритмии			
ФП, ТП, ФЖ, ЖТ, n (%)	21 (16,9)	45 (44,5)	<0,0001
Асистолия, n (%)	2 (1,6)	9 (8,9)	0,0126
АВ-блокада 2-й, 3-й ст., n (%)	1 (0,8)	5 (4,9)	0,0658
Острая СН по Killip, n (%)			
Killip I	115 (93)	46 (45)	0,0001

Предикторы	Контрольная группа, n=124	Основная группа, n=101	p
Killip II	1 (1)	7 (7)	0,0163
Killip III	3 (2)	9 (9)	0,0313
Killip IV	5 (4)	39 (39)	<0,0001
Killip II и более класса	9 (7)	55 (55)	<0,0001
Локализация ИМ, n (%)			
Передний, абс. (%)	45 (36,2%)	51 (50,5%)	0,0321
Задний, абс. (%)	4 (3,2%)	11 (10,8%)	0,0220

Примечания. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (n), доли (%), среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD), медианы (Me) и квартилей (P25; P75), где P25 и P75 — нижний и верхний квартили. ИМТ — индекс массы тела; ИМ — инфаркт миокарда; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, ударный индекс креатинина — ((индекс шока (ЧСС/САД)×100)–расчетный коэффициент креатинина (рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта)).

13,30–55,43);  $p < 0,0001$ ) ассоциируется с увеличением госпитальной летальности при ОКС. Существует множество шкал для оценки риска неблагоприятного исхода при развитии ОКС (GRACE, TIMI, DYNAMIC TIMI, CADILLAC, PAMI, Zwolle). В клинической практике рекомендовано применять балл GRACE score. В данном исследовании сумма баллов по шкале GRACE, как и предполагалось, оказалась больше в группе летальных исходов по сравнению с контрольной группой: 196 (170; 234) vs 131 (115; 152);  $p < 0,0001$ . Высокий балл по шкале GRACE — важный фактор в принятии решения о тактике ведения пациентов с ОКС, так как является крайне неблагоприятным предиктором при ОКС. В данном исследовании точкой отсечения является сумма  $> 153$  баллов (только ИМбпST) (ОШ 28,70 (95% ДИ 7,05–116,77);  $p < 0,0001$ ).

Если говорить о дополнительных факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, то в основной группе пациентов статистически значимым оказалось наличие таких сопутствующих заболеваний, как анемия, СД 2-го типа и ожирение. Ранее была показана взаимосвязь между наличием ане-

мии и летальным исходом при ОКС [13]. Причем эта взаимосвязь достаточно сложна: помимо снижения способности переносить кислород, анемия связана с дисфункцией эритроцитов и снижением пула циркулирующего оксида азота, что приводит к дисфункции левого желудочка и повышению риска неблагоприятного исхода при ОКС [14]. В данной работе снижение гемоглобина  $\leq 127$  г/л (ОШ 3,84 (95% ДИ 2,14–6,88);  $p < 0,0001$ ) увеличивало шансы неблагоприятного исхода в стационаре у больных с ОКС.

СД 2-го типа и ожирение долгое время считались независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время, несмотря на интенсификацию медикаментозного лечения пациентов с сахарным диабетом, госпитальная летальность пациентов с ИМ и СД по-прежнему выше по сравнению с пациентами без СД [15]. При этом в последнее время все больше подтверждается U-образная взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и летальным исходом при ОКС [16, 17]. В данном исследовании наличие в анамнезе СД 2-го типа

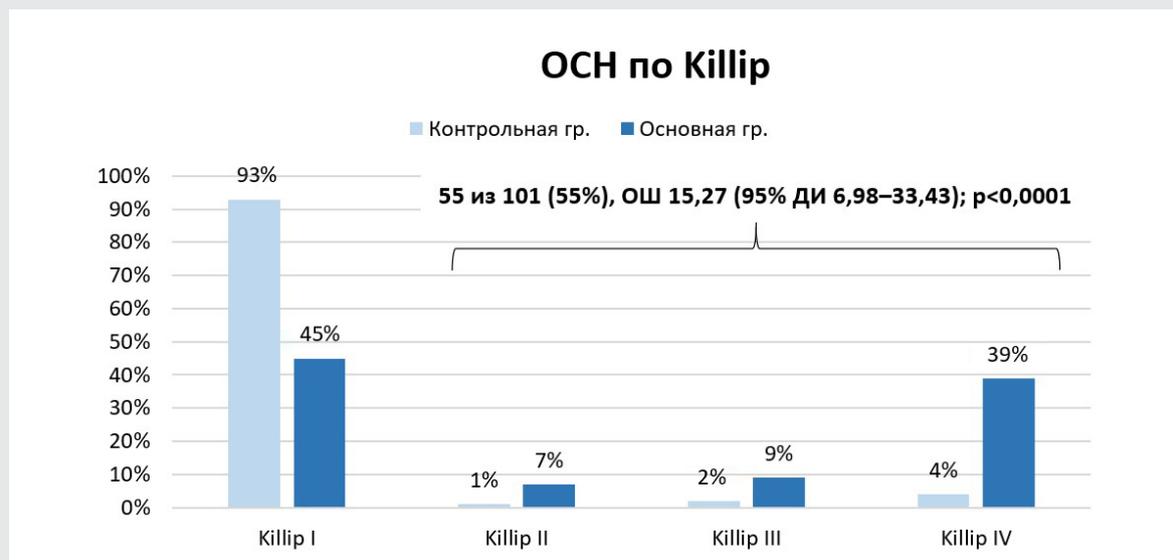


Рис. 2. Острая сердечная недостаточность по классификации Killip

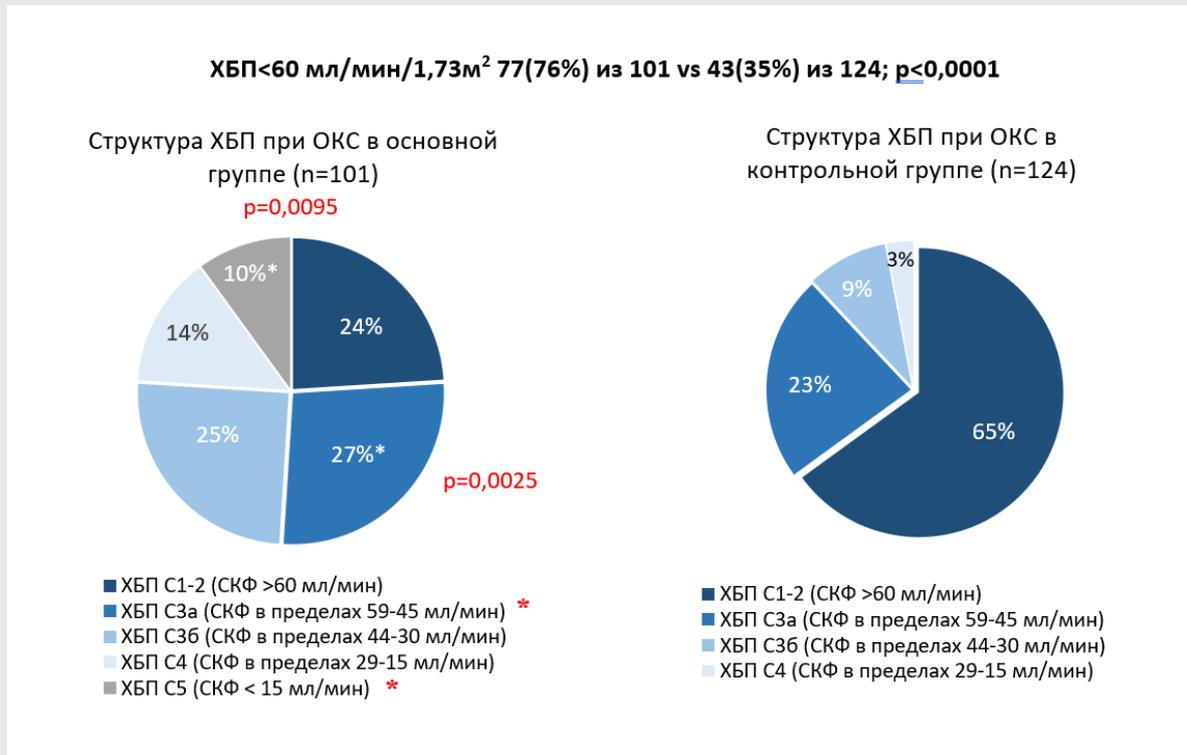
(ОШ 1,62 (95% ДИ 1,21–2,16); p=0,0009) или ожирения, где ИМТ  $\geq 32$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ 8,62 (95% ДИ 4,69–15,83); p<0,0001), ассоциировалось с увеличением госпитальной летальности.

При первичном контакте с врачом-кардиологом или кардиореаниматологом в приемном отделении в основной группе пациентов с летальным исходом статистически значимыми оказались следующие параметры, полученные при объективном осмотре пациента: ЧСС > 88 уд./мин (ОШ 5,44 (95% ДИ 2,59–11,44); p<0,0001), САД  $\leq 115$  мм рт. ст. (ОШ 8,79 (95% ДИ 4,31–17,92); p<0,0001) и ДАД  $\leq 69$  мм рт. ст. (ОШ 10,96 (95% ДИ 4,63–25,91); p<0,0001). В ранних исследованиях наблюдалась связь между летальным исходом, низким АД и тахикардией [18, 19]. Также для основной группы был характерен более высокий балл модифицированного индекса шока (МИШ, ЧСС/срАД, балл) > 0,87 балла (ОШ 6,60 (95% ДИ 3,53–12,35); p<0,0001) и ударного индекса креатинина ((индекс шока (ЧСС/САД)×100)–расчетный коэффициент креати-

нина (рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта) > –8,57 балла (ОШ 12,02 (95% ДИ 6,23–23,18); p<0,0001). Данные индексы в исследованиях показали себя независимыми предикторами смертности при ОКС [20, 21].

В последние годы частота развития аритмий, связанных с инфарктом миокарда, снизилась из-за внедрения реперфузионной терапии [22]. Однако смертность от жизнеугрожающих нарушений ритма остается высокой, особенно на раннем госпитальном этапе (в первые 24–48 часов) [23]. В данном исследовании также были зафиксированы статистически значимые дореперфузионные нарушения ритма: фибрилляция предсердий (ФП), трепетание предсердий (ТП), фибрилляция желудочков (ФЖ), желудочковая тахикардия (ЖТ) (ОШ 3,94 (95% ДИ 2,13–7,26); p<0,001) и асистолия (ОШ 5,96 (95% ДИ 1,25–28,28); p<0,0244).

Еще одним предиктором неблагоприятного исхода является степень выраженности ОСН по Killip [24], причем среди случаев ОКС с высоким клас-



**Рис. 3. Распространенность ХБП при ОКС**

Примечания: \* — наличие статистически значимых различий; ХБП — хроническая болезнь почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

сом Killip не было значимых различий в краткосрочных исходах между ИМпST и ИМбпST в группе пациентов моложе 80 лет [25]. В нашем исследовании было выявлено, что в основной группе статистически значимо чаще наблюдалась ОШ по Killip II и более класса (ОШ 15,27 (95% ДИ 6,98–33,43);  $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

Была установлена взаимосвязь между локализацией ИМ по данным ЭКГ и риском летального исхода при ОКС. Так, ИМ передней и задней стенки левого желудочка (ЛЖ) статистически значимо чаще встречался в основной группе по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,79 (95% ДИ 1,04–3,05);  $p=0,0328$ ) vs (ОШ 3,66 (95% ДИ 1,13–

11,89);  $p=0,0304$ ) соответственно. Данная взаимосвязь ассоциирована с сосудами-«виновниками», кровоснабжающими миокард передней, задней и задне-боковой стенки ЛЖ: передней нисходящей артерией (ПНА) и огибающей артерией (ОА) с ее ответвлениями [26]. Ранее наблюдалось, что поражение ПНА и ОА было связано с повышенным риском сердечной недостаточности (СН), развитием аневризмы с последующим формированием тромбоза ЛЖ и общей смертностью, по сравнению с поражением других коронарных артерий [27, 28].

Некоторые лабораторно-инструментальные показатели имели статистически значимые разли-

чия между основной и контрольной группами, являясь предикторами неблагоприятного исхода при ОКС. Повышение высокоспецифических сердечных тропонинов можно использовать не только для выявления ОИМ, но и как оценку риска неблагоприятного прогноза [29]. В нашем исследовании уровень тропонина I  $> 0,13$  нг/мл (ОШ 3,28 (95% ДИ 1,85–5,79);  $p < 0,0001$ ) был ассоциирован с повышением риска госпитальной летальности (для исследования были взяты результаты первичного тропонина I из приемного отделения).

У пациентов из основной группы повышение уровня гликемии при отсутствии СД 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) в анамнезе  $> 6,6$  ммоль/л (ОШ 5,37 (95% ДИ 2,50–11,52);  $p < 0,0001$ ), с СД 2-го типа или НТГ в анамнезе  $> 9,92$  ммоль/л (ОШ 9,94 (95% ДИ 3,57–27,62);

$p < 0,0001$ ) и общим уровнем глюкозы (независимо от наличия или отсутствия СД 2-го типа или НТГ в анамнезе)  $\geq 9,7$  ммоль/л (ОШ 8,37 (95% ДИ 4,18–6,76);  $p < 0,0001$ ) было связано с увеличением риска госпитальной летальности. Данные значительного количества исследований указывают на то, что гипергликемия ассоциирована с повышенной летальностью вне зависимости от наличия СД 2-го типа в анамнезе, однако уровень гликемии у пациентов с СД при поступлении выше, чем без него [30].

После дебюта хронической болезни почек (ХБП) частота развития ОКС увеличивается, особенно это характерно для ХБП 4-й, 5-й стадий [31]. Ряд данных показывает, что ХБП является независимым предиктором летального исхода у пациентов с ОКС, однако в последнее время наблюдается положительная динамика в снижении риска не-

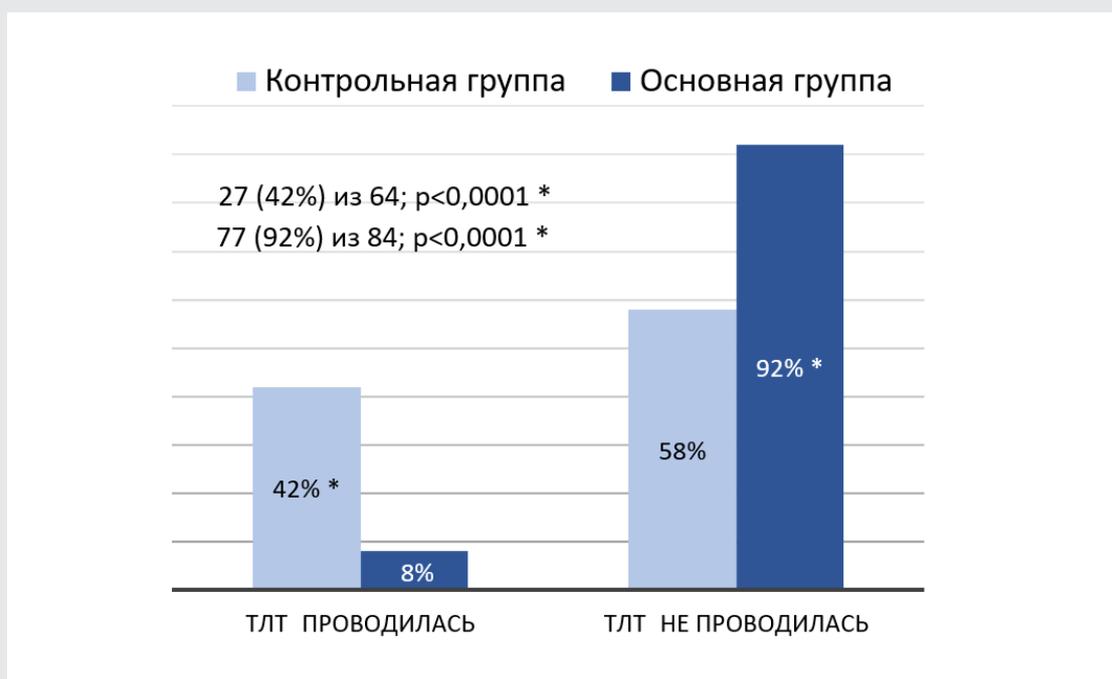


Рис. 4. Частота проведения ТЛТ при ИМпСТ

Примечание: \* — наличие статистически значимой разницы.

благоприятного исхода у пациентов с ИМбпST и ХБП. В первую очередь это связано с ростом использования медикаментозных и инвазивных методов лечения и меньшим терапевтическим нигилизмом со стороны практикующих врачей у данной группы пациентов [32–36]. В данном исследовании снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 55 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанной по СКД-EPI, и снижение СКФ ≤ 61 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанной по формуле Кокрофта–Голта, увеличивало шансы неблагоприятного исхода в стационаре у больных с ОКС (ОШ 7,77 (95% ДИ 4,28–14,11); p<0,0001) и (ОШ 15,93 (95% ДИ 8,14–31,18); p<0,0001) соответственно. Структура стадий ХБП представлена на рисунке 3.

Кроме того, в данном исследовании было показано, что снижение ФВ ЛЖ (по Simpson) ≤ 42% (ОШ 20,19 (95% ДИ 10,16–40,13); p<0,0001) и повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) ≥ 38 мм рт. ст. (ОШ 12,47 (95% ДИ 6,61–23,56); p<0,0001) было ассоциировано с по-

вышенным риском госпитальной летальности, что соотносится с данными других исследований [34, 35].

По данным Российского регистра «РЕГИОН-ИМ», за последние годы частота использования стратегии первичного ЧКВ при ИМпST как основы реперфузионного лечения в Российской Федерации (РФ) увеличилась до 60,6%. Учитывая географические и логистические особенности РФ, необходимость фармакоинвазивной стратегии лечения в виде тромболитической терапии (ТЛТ) с последующим проведением ЧКВ остается достаточно высокой [37–39]. Полученные результаты показывают, что у пациентов с ОКС отсутствие своевременного реперфузионного лечения является значимым предиктором летального исхода. Данные нашего исследования показали, что в основной группе только 7 (8%) пациентов с ИМпST из 84 получили ТЛТ по сравнению с 27 (42%) пациентами из 64 контрольной группы (p<0,0001). Таким образом, своевременное проведение ТЛТ

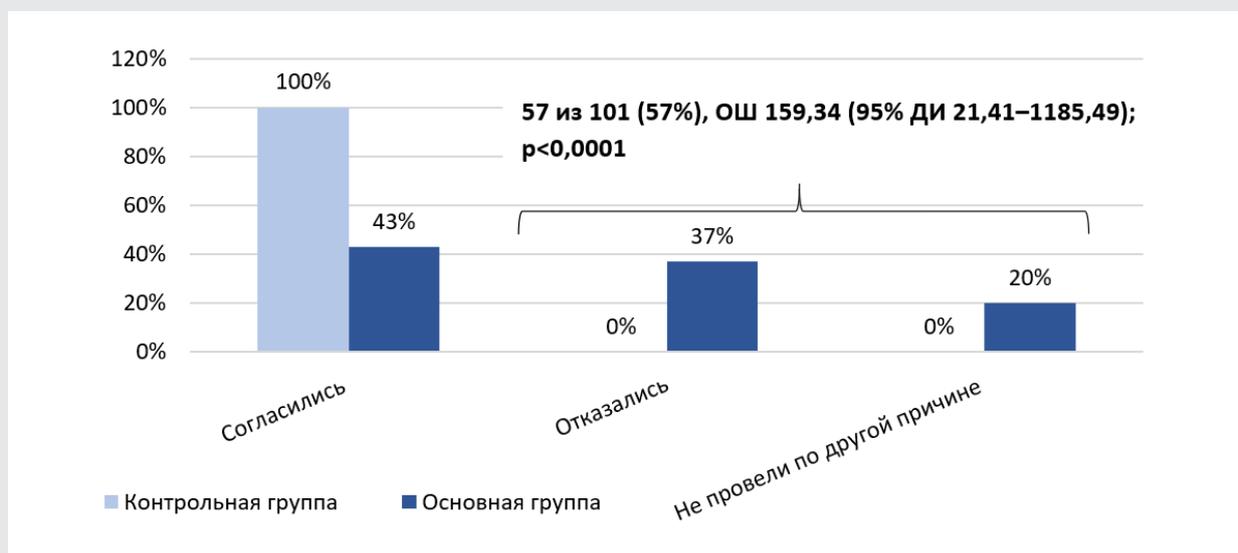


Рис. 5. Важность своевременного проведения КАГ и выявление стеноза коронарных артерий с последующим стентированием

увеличивает вероятность благоприятного исхода у пациентов с ИМпST (ОШ 0,12 (95% ДИ 0,05–0,32);  $p < 0,0001$ ), а отсутствие ТЛТ является неблагоприятным предиктором ранней госпитальной летальности. Стоит отметить, что в контрольной группе не было зарегистрировано ни одного отказа от коронарной ангиографии (КАГ), а в основной группе было зарегистрировано 37 (37%) отказов из 101 ( $p < 0,0001$ ) и в 20 (20%) из 101 случая проведение КАГ не было выполнено по другим причинам; 6 из 57 пациентов (10,5%) в отсутствие КАГ была проведена ТЛТ. Невозможность выявления стеноза коронарных артерий с последующим стентированием инфаркт-связанной артерии является фатальным предиктором для пациентов с ОКС (ОШ 159,34 (95% ДИ 21,41–1185,49);  $p < 0,0001$ ). Данные отражены на рисунках 4 и 5.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании был выявлен целый ряд независимых предикторов госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом, таких как возраст старше 73 лет, женский пол, высокие значения баллов по шкалам GRACE и CRUSADE, развитие острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, рецидивирующий инфаркт миокарда и повторный Q-ИМ, наличие анемии в анамнезе, сахарный диабет 2-го типа или ожирение, развитие острой сердечной недостаточности Killip II и более класса, стрессовая гипергликемия, как для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, так и без него; высокий балл модифицированного индекса шока и ударного индекса креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации; формирование инфаркта миокарда передней и задней локализации по данным ЭКГ, возникновение жизнеугрожающих нарушений ритма, снижение фракции выброса левого желудочка, повышение систолического давления в легочной артерии и отсутствие своевременной реперфузии миокарда. Выявляя и оценивая данные предикторы, врач-клиницист сможет сформировать фенотип пациента с острым коронарным синдромом, имеющий повышенный риск неблагоприятного

исхода. Изучение совокупности множества предикторов, включая коморбидную патологию, приводящих к летальному исходу на госпитальном этапе у пациентов с острым коронарным синдромом, позволяет сделать вывод о том, что персонализированный подход к ведению пациентов с острым коронарным синдромом, дальнейшая разработка балльных шкал оценки риска госпитальной летальности позволят сделать шаг вперед для снижения смертности данной группы пациентов.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

**Конфликта интересов** не отмечено.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Росстат. *Демографический ежегодник России. 2021. Статистический сборник*. М; 2021; 256 с. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/dem21.pdf>. Rosstat. *Demograficheskiy ezhegodnik Rossii. 2021. Statisticheskiy sbornik* [Demographic Yearbook of Russia. 2021. Statistical Digest]. Moscow; 2021; 256 p. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/dem21.pdf>.
2. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2): 119–177, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
3. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M. et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42(14): 1289–1367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
4. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the

European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2024; 45(5): 404–405, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad879>.

5. Шляхто Е.В., Сергеева Е.Г., Беркович О.А., Пчелина С.Н., Зарайский М.И., Ионова Ж.И., Полякова Е.А., Баранова Е.И. Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения. *Российский кардиологический журнал* 2018; 7: 60–66, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-60-66>. Shlyakhto E.V., Sergeeva E.G., Berkovich O.A., Pchelina S.N., Zarayskiy M.I., Ionova Zh.I., Polyakova E.A., Baranova E.I. Predictors of adverse clinical course of coronary heart disease: the results from dynamical observation. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2018; 7: 60–66, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-60-66>.

6. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C. et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eurointervention* 2015; 10(9): 1024–1094, [https://doi.org/10.4244/EIJY14M09\\_01](https://doi.org/10.4244/EIJY14M09_01).

7. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C. et al. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. *Российский кардиологический журнал* 2015; 2: 5–81, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-2-5-81>. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C. et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2015; 2: 5–81, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-2-5-81>.

8. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., Barbato E., Berry C., Chieffo A., Claeys M.J., Dan G.A. et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2024; 13(1): 55–161, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuad107>.

9. Shehab A., Bhagavathula A.S., Alhabib K.F., Ullah A., Suwaidi J.A., Almahmeed W., AlFaleh H., Zubaid M. Age-related sex differences in clinical presentation, management, and outcomes in ST-segment-elevation myocardial infarction: pooled analysis of 15 532 patients from 7 Arabian gulf Registries. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(4): e013880, <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013880>.

10. Davezac M., Buscato M., Zahreddine R., Lacolley P., Henrion D., Lenfant F., Arnal J.F., Fontaine C. Estrogen receptor and vascular aging. *Front Aging* 2021; 2: 00727380, <https://doi.org/10.3389/fragi.2021.727380>.

11. Kim H.N., Lee J.H., Kim H.J., Park B.E., Jang S.Y., Bae M.H., Yang D.H., Park H.S. et al. Korea Acute Myocardial Infarction Registry — National Institute of Health Investigators. Derivation and validation of a combined in-hospital mortality and bleeding risk model in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021; 33: 100732, <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100732>.

12. Коротаева Е.С., Королева Л.Ю., Носов В.П., Ковалева Г.В., Кузьменко Е.А. Многофакторное прогнозирование развития тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на фоне двойной антитромбоцитарной терапии. *Кардиология* 2019; 59(11): 5–13, <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n343>. Korotaeva E.S., Koroleva L.Y., Nosov V.P., Kovaleva G.V., Kuzmenko E.A. Multifactorial prognostication of the development of stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention on the background of dual antiplatelet therapy. *Kardiologiya* 2019; 59(11): 5–13, <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n343>.

13. Коротаева Е.С., Королева Л.Ю., Ковалева Г.В., Кузьменко Е.А., Носов В.П. Основные предикторы тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на фоне различной двойной антитромбоцитарной терапии. *Кардиология* 2018; 58(15): 12–21, <https://doi.org/10.18087/cardio.2423>. Korotaeva E.S., Koroleva L.Yu., Kovaleva G.V., Kuzmenko E.A., Nosov V.P. Major predictors of stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome following transcatheter coronary intervention who received different double antiplatelet therapy. *Kardiologiya* 2018; 58(15): 12–21, <https://doi.org/10.18087/cardio.2423>.

14. Коротаева Е.С., Королева Л.Ю., Кузьменко Е.А., Ковалева Г.В., Носов В.П. Способ прогнозирования тромбоза стента у больных острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на фоне двойной антитромбоцитарной терапии. Патент РФ 2690892. 2019. Korotaeva E.S., Koroleva L.Yu., Kuz'menko E.A., Kovaleva G.V., Nosov V.P. Method for predicting stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention against the background of dual antiplatelet therapy. Patent RU 2690892. 2019.

15. Калюта Т.Ю., Глушакова В.Д., Глушаков И.А., Емельянова И.П., Посненкова О.М. Анемия и острые коронарные синдромы: эпидемиология, этиология, прогностическое значение и риски кровотечений. *Актуальные проблемы медицины* 2022; 45(4): 325–342, <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-4-325-342>. Kalyuta T. Yu., Glushakova V.D., Glushakov I.A., Emelyanova I.P., Posnenkova O.M. Anemia and acute coronary syndromes: epidemiology, etiology, prognostic value and treatment. *Aktual'nye problemy meditsiny* 2022; 45(4): 325–342, <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-4-325-342>.
16. Wischmann P., Kuhn V., Suvorava T., Muessig J.M., Fischer J.W., Isakson B.E., Haberkorn S.M., Flögel U., Schrader J., Jung C., Cortese-Krott M.M., Heusch G., Kelm M. Anaemia is associated with severe RBC dysfunction and a reduced circulating NO pool: vascular and cardiac eNOS are crucial for the adaptation to anaemia. *Basic Res Cardiol* 2020; 115(4): 43, <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0799-x>.
17. Schmitt V.H., Hobohm L., Münzel T., Wenzel P., Gori T., Keller K. Impact of diabetes mellitus on mortality rates and outcomes in myocardial infarction. *Diabetes Metab* 2021; 47(4): 101211, <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.11.003>.
18. Patlolla S.H., Ponamgi S.P., Sundaragiri P.R., Cheungpasitporn W., Doshi R.P., Alla V.M., Nicholson W.J., Jaber W.A., Vallabhajosyula S. Influence of body mass index on the management and outcomes of acute myocardial infarction-cardiogenic shock in the United States, 2008–2017. *Cardiovasc Revasc Med* 2022; 36: 34–40, <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.04.028>.
19. Yan J., Li X., Long W., Yuan T., Xian S. Association between obesity and lower short- and long-term mortality in coronary care unit patients: a cohort study of the MIMIC-III database. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 855650, <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.855650>.
20. Shiraishi J., Kohno Y., Sawada T., Ito D., Kimura M., Ariyoshi M., Matsui A., Arihara M., Irie H. et al. Systolic blood pressure at admission, clinical manifestations, and in-hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2011; 58(1): 54–60, <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.04.003>.
21. Dobre D., Kjekshus J., Rossignol P., Girerd N., Benetos A., Dickstein K., Zannad F. Heart rate, pulse pressure and mortality in patients with myocardial infarction complicated by heart failure. *Int J Cardiol* 2018; 271: 181–185, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.017>.
22. Shariefuddin W.W.A., Pramudyo M., Martha J.W. Shock index creatinine: a new predictor of mortality in acute coronary syndrome patients. *BMC Cardiovasc Disord* 2024; 24(1): 87, <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03730-4>.
23. Chiang C.-Y., Lin C.-F., Liu P.-H., Chen F.-C., Chiu I.-M., Cheng F.-J. Clinical validation of the shock index, modified shock index, delta shock index, and shock Index-C for emergency department ST-Segment elevation myocardial infarction. *J Clin Med* 2022; 11(19): 5839, <https://doi.org/10.3390/jcm11195839>.
24. Tran H.V., Ash A.S., Gore J.M., Darling C.E., Kiefe C.I., Goldberg R.J. Twenty-five year trends (1986–2011) in hospital incidence and case-fatality rates of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2019; 208: 1–10, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.10.007>.
25. Mueed A., Khatti S., Ashraf J., Aarij K.M., Waqas M., Khan T.M. Arrhythmia in acute myocardial infarction: a six-month retrospective analysis from the National institute of cardiovascular diseases. *Cureus*. 2020; 12(11): e11322, <https://doi.org/10.7759/cureus.11322>.
26. Vicent L., Velásquez-Rodríguez J., Valero-Masa M.J., Díez-Delhoyo F., González-Saldívar H., Bruña V., Devesa C., Juárez M., Sousa-Casasnovas I., Fernández-Avilés F., Martínez-Sellés M. Predictors of high Killip class after ST segment elevation myocardial infarction in the era of primary reperfusion. *Int J Cardiol* 2017; 248: 46–50, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.038>.
27. Fukutomi M., Nishihira K., Honda S., Kojima S., Takegami M., Takahashi J., Itoh T., Watanabe T., Takenaka T., Ito M., Takayama M., Kario K., Sumiyoshi T., Kimura K., Yasuda S. Difference in the in-hospital prognosis between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction with high Killip class: data from the Japan acute myocardial infarction registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10(5): 503–512, <https://doi.org/10.1177/2048872620926681>.
28. Ogobuiro I., Wehrle C.J., Tuma F. Anatomy, thorax, heart coronary arteries. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534790>.
29. Entezarjou A., Mohammad M.A., Andell P., Koul S. Culprit vessel: impact on short-term and long-term prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart* 2018; 5(2): e000852, <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000852>.
30. Ram P., Shah M., Sirinvaravong N., Lo K.B., Patil S.,

Patel B., Tripathi B., Garg L., Figueredo V. Left ventricular thrombosis in acute anterior myocardial infarction: evaluation of hospital mortality, thromboembolism, and bleeding. *Clin Cardiol* 2018; 41(10): 1289–1296, <https://doi.org/10.1002/clc.23039>.

31. Fan J., Hammonds K., Izeke B., Jones C., McGrade P., Michel J.B., Widmer R.J. Association of maximum troponin levels with diagnosis of acute myocardial infarction and elevated risk of mortality. *Ochsner J* 2021; 21(3): 261–266, <https://doi.org/10.31486/toj.20.0135>.

32. Koracevic G.P. Proposal of a new approach to study and categorize stress hyperglycemia in acute myocardial infarction. *J Emerg Med* 2016; 51(1): 31–36, <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.03.047>.

33. Kampmann J.D., Heaf J.G., Mogensen C.B., Petersen S.R., Wolff D.L., Mickley H., Brandt F. Rate and risk factors of acute myocardial infarction after debut of chronic kidney disease — results from the KidDiCo. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022; 9(11): 387, <https://doi.org/10.3390/jcdd9110387>.

34. Bagai A., Lu D., Lucas J., Goyal A., Herzog C.A., Wang T.Y., Goodman S.G., Roe M.T. Temporal trends in utilization of cardiac therapies and outcomes for myocardial infarction by degree of chronic kidney disease: a report from the NCDR chest Pain-MI registry. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(24): e010394, <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010394>.

35. Jia S., Zhao Y., Yang J., Zhao X., Xu H., Gao R., Wang Q., Li J., Yuan J., Yang Y. Impact of baseline estimated glomerular filtration rate on in-hospital outcomes of patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a China acute myocardial infarction registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93(S1): 793–799, <https://doi.org/10.1002/ccd.28060>.

36. Wei X.B., Liu Y.H., He P.C., Jiang L., Zhou Y.L., Chen J.Y., Tan N., Yu D.Q. Additive prognostic value of left ventricular ejection fraction to the TIMI risk score for in-hospital and long-term mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43(1): 1–6, <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1407-7>.

37. Яркова Н.А. Оптимизация оценки стадий хронической болезни почек у больных сахарным диабетом с помощью компьютерной программы Chronic kidney disease diagnostics. *Врач* 2018; 29(1): 45–48, <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-01-13>. Yarkova N.A. Optimizing the assessment of chronic kidney

disease stages in diabetic patients, by applying the computer program "Chronic kidney disease diagnostics". *Врач* 2018; 29(1): 45–48, <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-01-13>.

38. Fan X.T., Wang S.J., Mujahid H., Ji X.P. Effect of elevated pulmonary artery systolic pressure on short-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Angiology* 2020; 71(6): 567–572, <https://doi.org/10.1177/0003319720909056>.

39. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Певзнер Д.В., Гулян Р.Г., Рытова Ю.К., Дмитриева Н.Ю. и др. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. *Кардиология* 2024; 64(2): 3–17, <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.2.n2601>. Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereschenko S.N., Erlich A.D., Pevsner D.V., Gulyan R.G., Rytova Yu.K., Dmitrieva N.Yu. et al. Features of the reperfusion therapy for ST-Segment elevation myocardial infarction according to the russian registry of acute myocardial infarction — REGION-IM. *Kardiologiya* 2024; 64(2): 3–17, <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.2.n2601>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**А.Д. Зайцев**, ординатор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

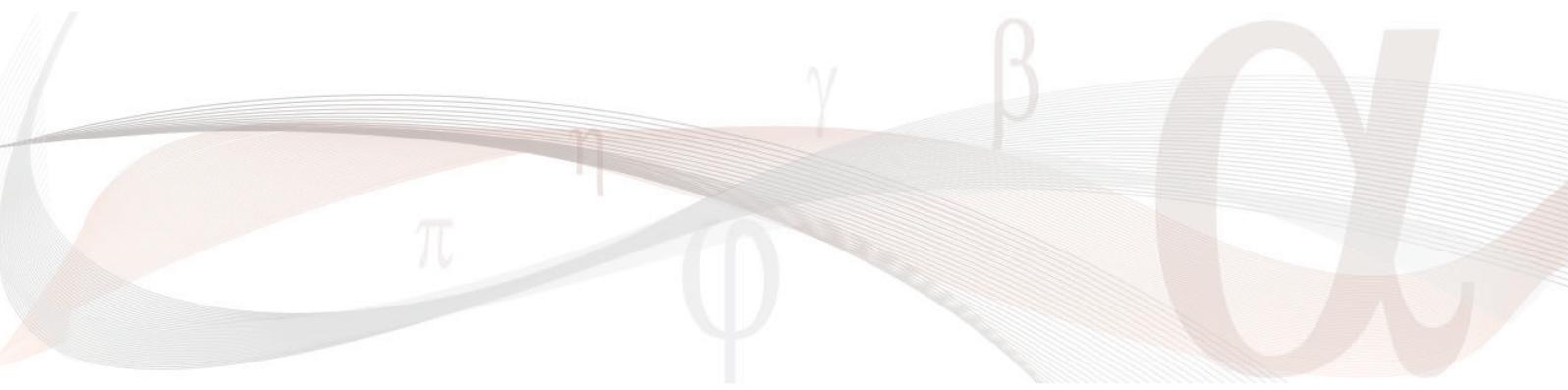
**Е.С. Коротаева**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**Л.Ю. Королева**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**Г.В. Ковалева**, зав. отделением неотложной кардиологии Регионального сосудистого центра № 2 на базе ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

**В.П. Носов**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

**Для контактов:** Зайцев Алексей Дмитриевич,  
e-mail: alekseyzajtzev@mail.ru



## **ВЛИЯНИЕ МЕТОДИКИ СКАНИРОВАНИЯ И ТИПА ИНТРАОРАЛЬНОГО СКАНЕРА НА КАЧЕСТВО ЦИФРОВОГО ОТТИСКА**

УДК 616-71

3.1.7 — стоматология

Поступила 11.01.2025

**М.Ю. Саакян, Н.А. Суханова, И.И. Барышев, Д.В. Брызгалов**

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Сегодня на рынке появляется большое количество внутриротовых сканеров. Несмотря на кажущуюся однотипность, в основе работы этих устройств лежат различные принципы сканирования. Сканеры, имеющие широкую распространенность среди практикующих врачей-стоматологов, работают по принципу триангуляции.

**Цель исследования** — определить степень влияния методики получения оптического оттиска на точность сканирования и выявить наиболее оптимальную методику получения оттиска для сканеров, работающих по принципу оптической триангуляции.

**Материалы и методы.** Для исследования были отобраны 24 модели зубов, напечатанные на стереолитографическом принтере, которые в дальнейшем были отсканированы на лабораторном (DOF Edge; DOF Inc., Ю.Корея) и внутриротовом (Medit-i500; MEDIT, Ю.Корея) сканерах. В начале нашего исследования мы сравнили погрешность сканирования лабораторным сканером Medit-T700 (MEDIT, Ю.Корея) и DOF Edge (DOF Inc., Ю.Корея) путем сопоставления виртуальных моделей. Значительных отклонений выявлено не было. Точность сканирования внутриротовым сканером была проанализирована путем сопоставления 96 3D-изображений, полученных с помощью Medit-i500 (MEDIT, Ю.Корея) при использовании четырех различных методик, и 24 3D-изображений, являющихся результатом лабораторного сканирования. Сопоставление моделей осуществлялось в программе ExoCad (Exocad GmbH, Германия) по трем точкам.

**Результаты.** Для выявления влияния методики сканирования на точность полученных изображений нами были использованы 4 наиболее широко распространенные методики. Было установлено, что погрешность при сканировании различными методиками на сканере, работающем по принципу оптической триангуляции, составляет до 260 микрон. Лучшее сопоставление было получено при применении методики № 1, основанной на сканировании в трех плоскостях. Методика № 2, основанная на сканировании квадрантов, и методика № 4, предполагающая сканирование «скелета» скана, имели меньшую, но достаточно высокую точность. Методика № 3, несмотря на значительное

распространение среди начинающих специалистов благодаря простоте, продемонстрировала наименьшую точность и искажение параметров всей зубной дуги. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что методика сканирования в 3 плоскостях является наиболее точной при сканировании с помощью сканера, работа которого основана на принципе триангуляции.

**Ключевые слова:** цифровая стоматология; оптическая триангуляция; интраоральное сканирование; методики сканирования; CAD/CAM; внутриротовой сканер.

## IMPACT OF SCANNING METHOD AND TYPE OF INTRAORAL SCANNER ON THE QUALITY OF DIGITAL IMPRESSIONS

**M.Yu. Saakyan, N.A. Sukhanova, I.I. Baryshev, D.V. Bryzgalov**

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

A growing number of intraoral scanners are emerging in the market. Despite their apparent similarity, these devices operate based on different scanning principles. The most commonly used scanners among practicing dentists rely on the principle of triangulation.

**Objective.** To assess the influence of the optical impression acquisition method on scanning accuracy and to identify the optimal impression-taking technique for scanners utilizing optical triangulation.

**Materials and methods.** The study included 24 dental models fabricated using a stereolithographic printer, which were subsequently scanned using a laboratory scanner (DOF Edge; DOF Inc., South Korea) and an intraoral scanner (Medit-i500; MEDIT, South Korea). Initially, we compared the scanning accuracy of the laboratory scanners Medit-T700 (MEDIT, South Korea) and DOF Edge (DOF Inc., South Korea) by aligning their virtual models. No significant deviations were found. The accuracy of intraoral scanning was analyzed by comparing 96 3D images obtained using the Medit-i500 (MEDIT, South Korea) with four different scanning techniques against 24 3D images generated via laboratory scanning. Model alignment was performed using ExoCad software (Exocad GmbH, Germany) based on three reference points.

**Results.** To determine the impact of the scanning method on image accuracy, we tested four of the most widely used scanning techniques. It was established that the error margin when using different methods with an optical triangulation-based scanner reached up to 260 microns. The best alignment was achieved with Method #1, which involved scanning in three planes. Method #2, based on quadrant scanning, and Method #4, which utilized a "skeleton" scanning approach, demonstrated slightly lower but still sufficiently high accuracy. Method #3, despite its widespread use among beginners due to its simplicity, exhibited the lowest accuracy and caused distortion of the entire dental arch.

Based on these findings, we conclude that the three-plane scanning method is the most accurate for scanners operating on the principle of optical triangulation.

**Key words:** digital dentistry; optical triangulation; intraoral scanning; scanning techniques; CAD/CAM; intraoral scanner.

### ВВЕДЕНИЕ

В современной литературе появляется все больше информации о точности сканирования различными сканерами [1] при использовании разных экспериментальных схем. Показано, что точность сканирования на, казалось бы, однотипных устройствах не одинаковая, соответственно часть приборов может более широко использоваться, а другая часть имеет ограниченное клиническое применение в силу недостаточной точности. Все сканеры имеют собственные технологии получения изображений, что, в свою очередь, может требовать определенных подходов к применяемым методикам сканирования. К сожалению, мало что известно о влиянии техники сканирования на точность полученного скана. Ранее при сравнении методик внутриротового сканирования [2] мы выяснили, что методика получения цифрового оттиска при помощи сканера, работающего по принципу конфокальной микроскопии, влияет на точность конечных данных. Также стало ясно, что на сканере, работающем по этому принципу, наилучшей является методика сканирования в трех плоскостях: проходящих параллельно окклюзионной поверхности зубного ряда, вестибулярной и язычной поверхности. Однако на современном российском рынке широко представлены сканеры, работающие по технологии оптической триангуляции, такие как Medit (MEDIT, Ю. Корея), Planscan (Planmeca, Финляндия), CEREC Omnicam (Dentsply Sirona, США) [3, 4, 5, 6, 7]. Принципы работы данных сканеров различаются, следовательно при сканировании разными методиками мы можем получить данные, отличающиеся от результатов, полученных на сканере, работающем по принципу конфокальной микроскопии, что обуславливает необходимость проведения данного исследования.

**Цель исследования** — определить степень влияния методики получения оптического оттиска на точность сканирования и выявить наиболее оптимальную методику получения оттиска для сканеров, работающих по принципу оптической триангуляции.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения данного исследования в качестве примера сканера, работающего по принципу оптической триангуляции, нами был выбран внутриротовой сканер Medit-i500 (MEDIT, Ю. Корея). Выбор данного сканера был обусловлен его доступностью и высокой распространенностью на стоматологическом рынке. Принцип работы данного сканера заключается в следующем: две камеры, направленные на объект сканирования с разных углов, вычисляют расстояние до объекта и строят трехмерное изображение из различных по размеру и форме треугольников. С помощью данного устройства нами было отсканировано 24 напечатанных на 3D-принтере Phrozen shuffle (Phrozen, Тайвань) из фотополимерной смолы Gorky Liquid Dental Model (ООО «НПП «3Д аддитивные технологии», Россия) модели зубных рядов верхней и нижней челюсти четырьмя различными методиками. После печати модели были обработаны в ультразвуковой ванночке с изопропиловым спиртом, высушены в сухожаровом шкафу в течение 10 мин при температуре 60°C и засвечены в ультрафиолетовой камере. Сканирование проводили в течение часа после окончательной обработки моделей, которые хранились в светонепроницаемых пакетах. Для сопоставления моделей в программе EvoxCad на них были нанесены три ориентировочные точки компенсационным лаком толщиной 80 микрон: две — на буграх последних моляров с обоих концов зубной дуги и одна — на медиальных краях центральных резцов.

Предполагая возможное наличие зависимости качества цифровой модели от используемого оборудования, мы провели сравнение точности отображения напечатанных моделей челюстей на двух лабораторных сканерах: Medit T710 (MEDIT, Ю. Корея) и DOF Edge (DOF Inc., Ю. Корея). Обе модели были выбраны по техническим характеристикам, позволяющим получить высокоточные 3D-изображения. На данном этапе не выявлено значительной разницы между получаемыми изображениями,

в связи с чем для объективности оценки был выбран лабораторный сканер DOF Edge (DOF Inc., Ю.Корея).

Было проведено 96 сканирований внутриротовым сканером, результаты которых сопоставили с 24 цифровыми оттисками, полученными лабораторным сканером.

### ХОД ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью устранения субъективной оценки, проверки влияния типа лабораторного сканера на качество оптического оттиска и выявления погрешности лабораторных сканеров нами было проведено сравнение двух лабораторных сканеров: более бюджетной модели DOF Edge (DOF Inc., Ю.Корея) и наиболее дорогой и популярной модели Medit T710 (MEDIT, Ю.Корея), относящейся к торговой марке используемого нами внутриротового сканера.

Для этого нами было проведено сканирование 24 напечатанных из смолы Gorky Liquid Dental Model (ООО «НПП «ЗД аддитивные технологии», Россия) на 3D-принтере Phrozen shuffle (Phrozen, Тайвань) моделей зубных рядов верхней и нижней челюсти. Полученные 3D-изображения были сопоставлены между собой в программе ExoCad. Таким образом было проведено 96 сопоставлений. Для оценки расхождений

между сканами использовалась стандартная цветовая шкала, заложенная в программе (рис. 1), при этом минимально допустимый размер погрешности был заложен в пределах 100 микрон. Максимальная разница между сопоставленными сканами составила 40 микрон и наблюдалась преимущественно в области наиболее выпуклых участков моделей, тогда как для подавляющей площади полученных изображений расхождение находилось в пределах 10 микрон (рис. 2). Таким образом, имеющаяся погрешность между двумя лабораторными сканерами была оценена как допустимая, что позволило нам применять результаты обоих сканеров как эталонные.

Для выявления влияния методики сканирования на точность полученных изображений нами были использованы 4 наиболее широко распространенные методики, примененные для сканирования напечатанных на 3D-принтере моделей при помощи внутриротового сканера Medit i500 (MEDIT, Ю.Корея). Сканирование проводилось одномоментно, модели содержались в светонепроницаемых контейнерах для исключения усадки материала.

**Методика № 1.** В соответствии с этой методикой сканирование проводили по зубной дуге, начиная с дистальных отделов зубного ряда, пе-



Рис. 1. Цветовая шкала, отражающая погрешность между 3D-изображениями

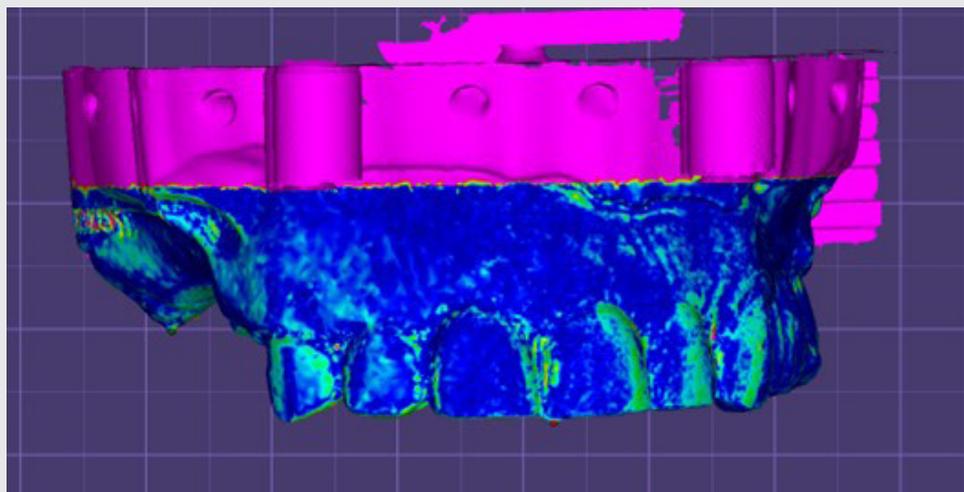


Рис. 2. Визуализация сопоставления моделей, полученных при помощи сканеров Medit T710 (MEDIT, Ю. Корея) и DOF Edge (DOF Inc., Ю. Корея)

ремещааясь вдоль окклюзионной поверхности и совершая покачивающие движения в области режцов. После этого проводилось изменение положения сканера (наклон под углом  $90^\circ$  относительно окклюзионной поверхности) и осуществлялось сканирование вестибулярной и оральной поверхностей.

**Методика № 2** базировалась на принципе 5-плоскостного сканирования, которое проводилось по квадрантам. Сначала сканировали 1-й или 4-й квадрант: окклюзионно-орально, орально, окклюзионно, окклюзионно-вестибулярно, вестибулярно. Затем сканировали зубы 2-го или 3-го квадранта, при этом движение начинали от окклюзионной поверхности премоляра 1-го или 4-го квадранта соответственно с целью создания единой картины зубного ряда. Двигались орально, окклюзионно-орально, окклюзионно-вестибулярно, вестибулярно и заканчивали сканирование в окклюзионной плоскости.

**Методика № 3.** В рамках этой методики процесс сканирования начинается с наиболее отдаленных частей челюсти с последовательным пе-

ремещением к противоположному концу зубной дуги. При этом сканер совершает качающиеся движения, переходя с окклюзионной поверхности на вестибулярную или оральную.

**Методика № 4** представляет собой сначала сканирование окклюзионной поверхности зубной дуги с целью создания своеобразного скелета сканирования, а затем постепенное сканирование зубной дуги с вестибулярной и оральной поверхности с использованием качающихся движений.

После сканирования все модели были сопоставлены с 3D-изображениями, полученными при сканировании лабораторным сканером, в программе EхoCad (рис. 3). На этом этапе для сравнения за основу была взята другая цветовая шкала (рис. 4), так как погрешность сканирования внутриротовым сканером намного больше, чем лабораторным.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате исследования было установлено, что на сканере, работающем по принципу оптиче-

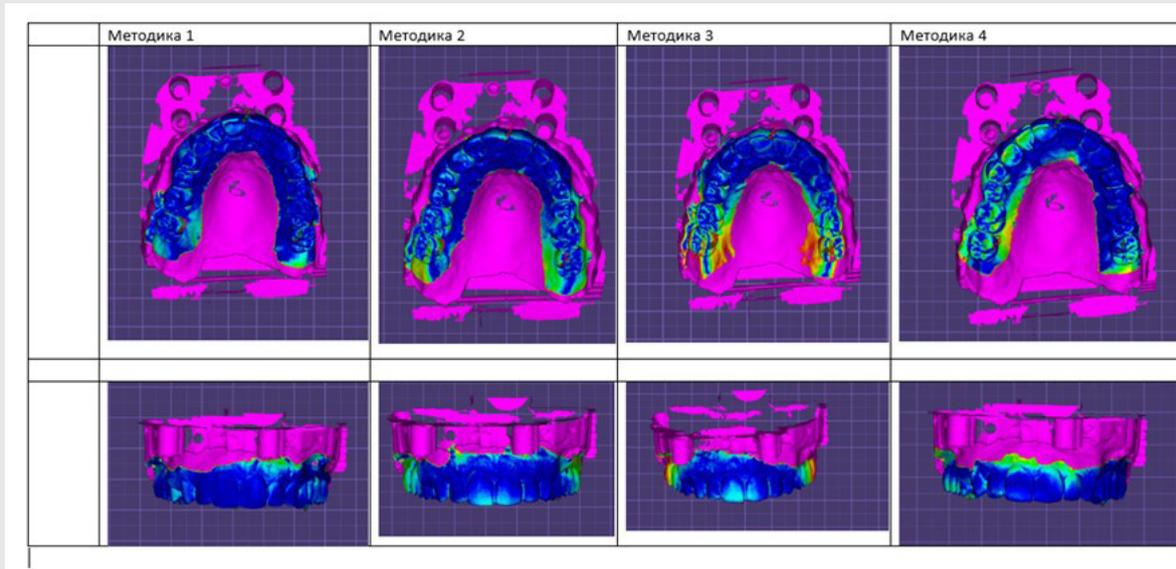


Рис 3. Сопоставление сканов в программе EхoCad (Eхocad GmbH, Германия)

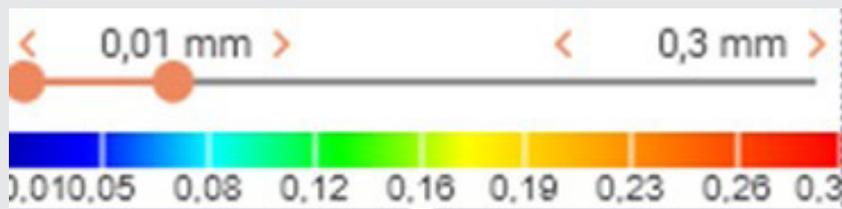


Рис 4. Цветовая шкала точности сопоставления

ской триангуляции, точность полученных изображений зависит от методики проведения сканирования. При этом погрешность достигает 260 микрон.

При сканировании по методике № 1 максимальная погрешность составила 160 микрон, а более 90% поверхности скана имело погрешность до 10 микрон.

При сканировании по методике № 2 макси-

мальная погрешность составила 160 микрон, а в среднем около 75% поверхности скана имело погрешность до 10 микрон.

При сканировании по методике № 3 максимальная погрешность составила 260 микрон, а в среднем около 50% поверхности скана имело погрешность до 10 микрон.

При сканировании по методике № 4 максимальная погрешность составила 200 микрон,

а в среднем около 75% поверхности скана имело погрешность до 10 микрон.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При проведении сканирования по 1, 2 и 4-й методикам участки наименьшей точности находились в области выпуклых частей зубов и краев скана, что говорит о достаточно высокой точности получаемого результата. При получении оптического оттиска с применением 3-й методики участки максимальной погрешности находились не только в области выпуклых частей зубов и краев скана, но и в области дистальной группы зубов, что свидетельствует о высокой погрешности полученного скана по дуге. При сравнении скорости получения оттиска наиболее быстрый результат обеспечивала именно 1-я методика, что объясняется простотой ее применения. В свою очередь, сканирование 2-й методикой было наиболее медленным вследствие трудности соблюдения правильных движений при получении скана. Несмотря на простоту проведения, получение итогового результата по 3-й и 4-й методике также было более медленным по сравнению с 1-й методикой, поскольку требовало неоднократных повторений движений в одной и той же исследуемой области.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на результатах исследования, можно сделать следующие выводы: при использовании методики № 1 сканирование происходит быстро и данные сканирования максимально точные; методика № 2 отличается наибольшим по времени сканированием, результаты достаточно точные, но не лучше методики № 1; методика № 3, хоть и достаточно быстрая и простая, имеет наименьшую точность; методика № 4 показывает средние результаты по скорости и точности сканирования.

Таким образом, методика сканирования № 1, представляющая собой сканирование в трех плоскостях, показала наилучший результат. Данную методику сканирования можно рекомендовать

практикующим врачам, использующим сканер, работающий по принципу оптической триангуляции.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

**Заявление о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Костюкова В.В., Ряховский А.Н., Уханов М.М. Сравнительный обзор внутриротовых трехмерных цифровых сканеров для ортопедической стоматологии. *Стоматология* 2014; 93(1): 53–59. Kostiukova V.V., Riakhovskii A.N., Uhanov M.M. Comparative study of intraoral 3D digital scanners for restorative dentistry. *Stomatologiya* 2014; 93(1): 53–59.
2. Саакян М.Ю., Алексеева Н.А., Якунина А.В., Барышев И.И. Сравнение методик внутриротового сканирования. *Медицинский альманах* 2023; 4: 97–104. Saakyan M.Yu., Alekseeva N.A., Yakunina A.V., Baryshev I.I. The comparison of intraoral scanning techniques. *Medicinskij al'manah* 2023; 4: 97–104.
3. Ряховский А.Н. *Цифровая стоматология*. М; 2010; 95 с. Ryakhovskiy A.N. *Tsifrovaya stomatologiya* [Digital dentistry]. Moscow; 2010; 95 p.
4. Alghazzawi T.F. Advancements in CAD/CAM technology: options for practical implementation. *J Prosthodont Res* 2016; 60(2): 72–84, <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2016.01.003>.
5. Davidowitz G., Kotick P.G. The use of CAD/CAM in dentistry. *Dent Clin North Am* 2011; 55(3): 559–570, <https://doi.org/10.1016/j.cden.2011.02.011>.
6. Watanabe H., Fellows C., An H. Digital technologies for restorative dentistry. *Dent Clin North Am* 2022; 66(4): 567–590, <https://doi.org/10.1016/j.cden.2022.05.006>.
7. Joós-Kovács G., Vecsei B., Körmendi S., Gyarmathy V.A., Borbély J., Hermann P. Trueness of CAD/CAM digitization with a desktop scanner — an in vitro study. *BMC Oral Health* 2019; 19(1): 280, <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0976-1>.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

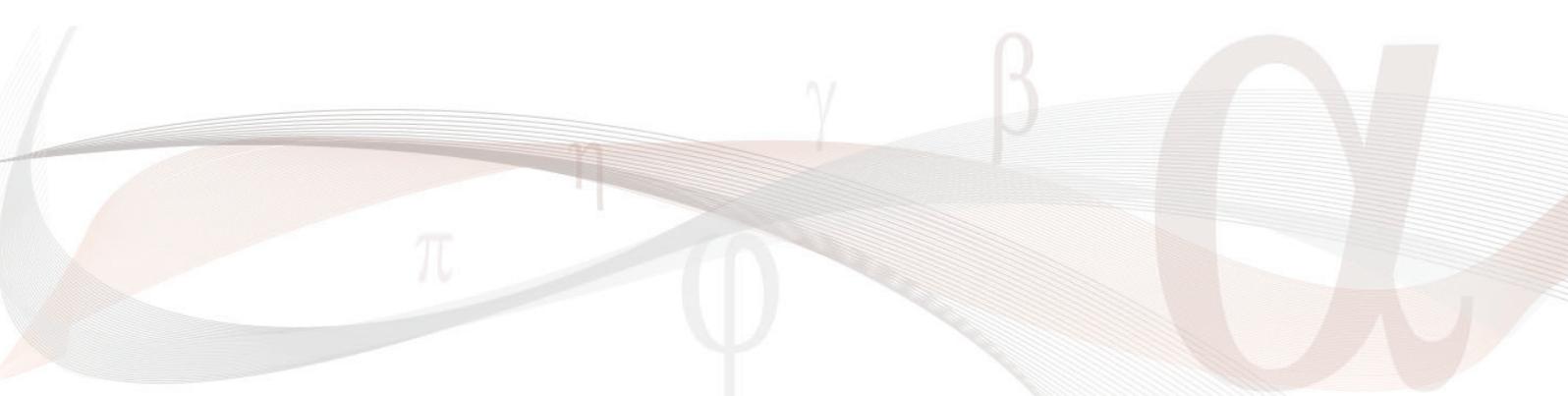
**М.Ю. Саакян**, д.м.н., зав. кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

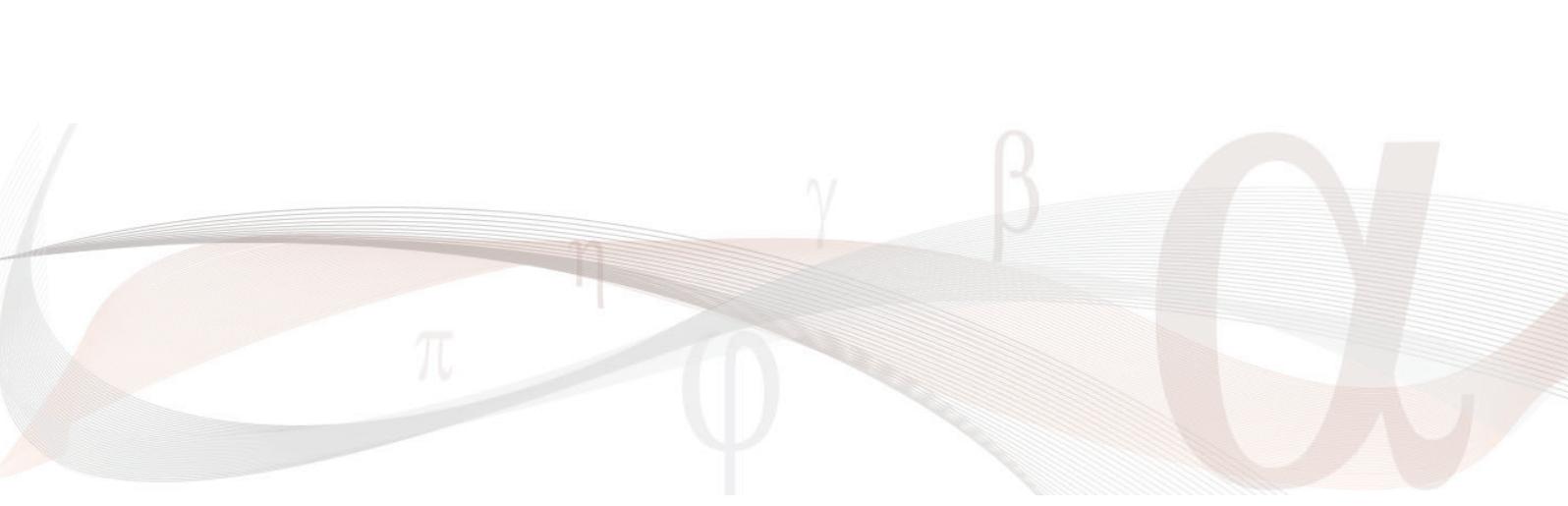
**Н.А. Суханова**, к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**И.И. Барышев**, ординатор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**Д.В. Брызгалов**, аспирант кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

**Для контактов:** Барышев Игорь Игоревич,  
e-mail: igor.baryshev@vk.com





## ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С РАСЩЕЛИНОЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ, ОТЯГОЩЕННОЙ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ДРУГИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

УДК 616-007-053.1

3.1.2 — челюстно-лицевая хирургия

Поступила 12.12.2024

**Ю.С. Рогожина<sup>1,2</sup>, С.И. Блохина<sup>2</sup>, Е.С. Бимбас<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГАУЗ СО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Бонум», Екатеринбург;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

**Цель исследования** — повышение качества комплексного лечения пациентов с расщелиной челюстно-лицевой области (ЧЛО) и сопутствующими пороками развития (ПР) за счет совершенствования методологических подходов и инновационной организации реабилитационного процесса.

**Материалы и методы.** Проведен анализ диспансеризации 823 детей с расщелиной ЧЛО в сочетании с сопутствующими ПР в МКМЦ «Бонум» (г. Екатеринбург).

**Результаты.** Расщелина ЧЛО диагностирована пренатально в 292 (35,48%) из 823 случаев сочетания расщелины ЧЛО с ПР других органов и систем, определена структура патологии ЧЛО. При ультразвуковой диагностике регистрировались наиболее тяжелые формы расщелины ЧЛО.

Внутриутробно дополнительные ПР отмечены только у 21 (7,19%) из 292 пациентов, что указывает на необходимость тщательного обследования при регистрации расщелины ЧЛО в пренатальном периоде. Определена структура дополнительных ПР, выявленных антенатально.

В 531 (64,52%) из 823 случаев сопутствующие расщелине ПР и их видовые характеристики установлены после рождения.

Предложена инновационная тактика динамического наблюдения и хирургического лечения детей с расщелиной ЧЛО в сочетании с сопутствующими ПР.

Выделены детерминанты успешности восстановительного процесса, и сформирована схема структурно-функциональной модели организации специализированной помощи данной категории пациентов.

**Заключение.** Анализ результатов специализированной помощи пациентам с расщелиной ЧЛО и сопутствующими ПР позволил представить полный цикл лечебно-восстановительных мероприятий в системе структурно-функциональной модели, предложенной для полноценной реабилитации и улучшения качества комплексного лечения указанной группы детей.

**Ключевые слова:** врожденная расщелина челюстно-лицевой области; сопутствующие пороки развития; структурно-функциональная модель комплексной помощи; комплексная специализированная реабилитация.

## TREATMENT OF CHILDREN WITH CLEFT CRANIOFACIAL ANOMALIES COMPLICATED BY CONGENITAL MALFORMATIONS OF OTHER ORGANS AND SYSTEMS

Yu.S. Rogozhina<sup>1,2</sup>, S.I. Blokhina<sup>2</sup>, E.S. Bimbas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Autonomic Health Institution of the Sverdlovsk Region Multiprofile Clinical Medical Center «Bonum», Yekaterinburg;

<sup>2</sup>Ural state medical university, Yekaterinburg

**The aim of this study** is to improve the quality of comprehensive treatment for patients with cleft craniofacial anomalies (CFA) and associated congenital malformations (CM) by enhancing methodological approaches and introducing innovative rehabilitation strategies.

**Materials and methods.** An analysis was conducted on the medical supervision of 823 children with cleft CFA and concurrent CM at the Bonum Multidisciplinary Clinical and Medical Center (Yekaterinburg).

**Results.** Cleft CFA was diagnosed prenatally in 292 out of 823 cases (35.48%) involving concurrent CM of other organs and systems, and the structural characteristics of CFA pathology were identified. The most severe forms of cleft CFA were detected via ultrasound diagnostics.

Additional congenital malformations were identified in utero in only 21 (7.19%) of the 292 patients, highlighting the need for thorough examination when cleft CFA is diagnosed during the prenatal period. The structure of additional congenital malformations detected antenatally was determined.

In 531 (64.52%) out of 823 cases, associated congenital malformations and their specific characteristics were identified after birth.

An innovative strategy for dynamic monitoring and surgical treatment of children with cleft CFA and associated congenital malformations was proposed.

Determinants of a successful recovery process were identified, and a structural-functional model for organizing specialized care for this patient group was developed.

**Conclusion.** The analysis of specialized care outcomes for patients with cleft CFA and associated congenital malformations enabled the establishment of a comprehensive therapeutic and rehabilitative framework within the proposed structural-functional model. This model ensures full rehabilitation and enhances the quality of comprehensive treatment for affected children.

**Key words:** congenital cleft craniofacial anomalies; associated congenital malformations; structural-functional model of comprehensive care; specialized comprehensive rehabilitation.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время программа диспансеризации пациентов с врожденной расщелиной верхней губы и/или неба (ВРГН) регламентируется приказами Минздрава России: от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»; от 14.06.2019 № 422н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "челюстно-лицевая хирургия"»; от 02.12.2014 № 796н «Об утверждении Положения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи» с изменениями, внесенными приказом Минздрава России от 27.08.2015 № 598н.

Согласно вышеперечисленным нормативным правовым актам, алгоритм действий по ведению таких пациентов включает в себя динамическое наблюдение и комплексное лечение от периода новорожденности до 18-летия в структуре государственного медицинского многопрофильного учреждения, выполняющего многоплановое обследование и этапный процесс реконструкции анатомо-функциональных нарушений средней зоны лицевого скелета, вызванных расщелиной челюстно-лицевой области (ЧЛО), с учетом технологии устранения сопутствующих заболеваний общего статуса.

Научными исследованиями и практикой доказано, что разработанная программа восстановительного лечения детей с ВРГН является единой системой комплексной специализированной помощи указанной группе пациентов и должна осуществляться в «едином пространстве» взаимодействия квалифицированных специалистов с учетом базовых принципов раннего вмешательства (неотложность, комплексность, этапность, преемственность, результативность).

Указанные постулаты обеспечивают непрерывный цикл восстановительного лечения и гарантируют качество помощи пациентам сложного генеза. По мнению ряда авторов, будущее — за мощными научно-реабилитационными центрами, где с уча-

стием квалифицированных специалистов при применении современной техники и технологии всем нуждающимся с ВРГН будет предоставляться комплексная система лечебно-оздоровительных мероприятий [1–10].

Однако в последние годы наряду с действующими государственными структурами сформировались частные медицинские клиники, кабинеты, приемы, «вырывающие» в своей деятельности отдельные фрагменты реабилитационного процесса по оказанию помощи детям с ВРГН, нарушая целостность и гармонизирующее значение концепции «единой профессиональной среды» восстановительных мероприятий в пользу пациента с ВРГН. Данная реструктуризация «ломает» последовательность этапов реабилитационного назначения и снижает качество завершенности процесса специализированной помощи, «размывая» уровень ответственности конкретного учреждения и коллектива специалистов перед пациентом и его родителями. Кроме того, уходят технологии, формирующие социальные характеристики пациента как неотъемлемую часть функционала лечебно-восстановительного процесса, предусмотренную общей программой реабилитации, обеспечивающей социально-психологическое сопровождение лечебно-оздоровительных мероприятий, формируя активность личности в дальнейшем жизнеустройстве.

Одновременно открываются частные стационарные койки челюстно-лицевой хирургии, на которых предполагается оперативное устранение ВРГН и повторные реконструктивные вмешательства без персонифицированного учета предоперационной ортодонтической подготовки и специфики послеоперационной реабилитации. Рекламируются частные приемы логопедического профиля по устранению недоразвития речи и умственной отсталости у ребенка, связанных с ВРГН. Предлагаются ускоренные способы тестирования неврологических нарушений и комплекс лечебных мероприятий по их устранению. В таком же плане работают частные кабинеты слухопротезирования

и сурдологической реабилитации, регистрирующие снижение слуха у детей с расщелиной неба.

Следует заметить, что если указанные реабилитационные моменты согласуются с государственной программой реабилитации и «встраиваются» в общий процесс восстановительных мероприятий, соблюдая единоначалие профильного куратора, обеспечивающего исполнение специализированной диспансеризации данной категории пациентов, то совмещенный функционал частных и государственных медицинских организаций может рассматриваться как дополнительный эффект сложной лечебной помощи. Но в отдельных случаях, когда наблюдается «распад единого поля» восстановительных мероприятий в системе сложившихся схем и протоколов специализированной помощи, участие нескольких организаций реабилитационного профиля, не связанных общим функционалом и типовыми стандартами лечебно-оздоровительных мероприятий, может сложиться негативная ситуация, оказывающая влияние на сроки завершения и качество конечного результата оздоровления пациентов с врожденной челюстно-лицевой патологией (ВЧЛП).

В этом плане ряд исследователей, отмечая этапные единения реабилитационной системы для пациентов с ВРГН, считают нежелательным фактом диспансеризации отсутствие четкого взаимодействия амбулаторной и стационарной службы, что может способствовать миграции пациентов между различными учреждениями, снижая в определенной степени эффект конечного результата [2–4, 8, 11].

Принципиально важным и актуальным обстоятельством сохранности целевой государственной системы комплексной помощи детям с врожденной расщелиной ЧЛО можно считать тенденцию к увеличению частоты регистрации данного порока среди новорожденных в разных регионах РФ (1:630–1:1280) [11–13], а также констатацию частого сочетания расщелины с пороками развития (ПР) в других органах и системах организма ребенка (до 72%) [6, 14–18].

Научные исследования последних лет определяют, что сопутствующие ПР, совмещенные с ВРГН, проявляют видовое разнообразие и характерное соотношение с отдельными вариантами расщелины. При этом ряд исследований, отмечая связь между типами расщелины и частотой сочетания с другими дефектами развития, уделяет особое внимание сгруппированности ПР по фенотипу расщелины, категоризируя тип расщелины с сопутствующими аномалиями [19, 20]. Одновременно авторы отмечают, что большая часть установленных ПР, совмещенных с расщелиной, формируется в процессе эмбриогенеза под влиянием внешних и внутренних факторов риска беременности, что позволяет предусмотреть более раннюю диагностику, начиная с пренатального УЗ-исследования плода.

Данная позиция позволяет прогностически сформировать предварительные схемы тактики коррекции сочетанных ПР, определить их жизнеобеспечивающую способность и обосновать маршрутизацию пациента с учетом необходимости поэтапного реабилитационного процесса [21–23].

Детальный анализ научной литературы по данной тематике показывает недостаточность исследований и накопленного опыта в вопросах специфики лечебно-восстановительного процесса применительно к пациентам с сочетанной патологией: расщелиной ЧЛО и аномалиями в других органах и системах. Данный аспект специализированной помощи усиливает актуальность исследования и предусматривает комплексное взаимодействие специалистов в условиях «единого реабилитационного пространства», повышающего качество помощи и обеспечивающего социализацию личности пациента.

**Цель исследования** — повышение качества комплексного лечения пациентов с врожденной расщелиной челюстно-лицевой области, осложненной сочетанной патологией других органов и систем, за счет совершенствования методологических подходов и инновационной организации реабилитационного процесса.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен системный анализ диспансеризации детей с врожденной расщелиной ЧЛО за период 25 лет (1998–2022 гг.), официально регистрируемых в МКМЦ «Бонум» (г. Екатеринбург) с использованием регистра специализированной базы данных.

По результатам проведенного исследования из 2475 пациентов с ВРГН выявлено 823 (33,25%) случая сочетания расщелины с ПР других органов и систем. Регистрируемая сопутствующая патология была систематизирована и в среднем демонстрировала соотношение 1:3, то есть 1 пациент со сложной структурой совмещенных ПР приходился в среднем на 3 новорожденных, имеющих только расщелину верхней губы и/или неба.

Частота встречаемости сложных сочетаний расщелины с ПР в других органах и системах ребенка инициировала дальнейшее изучение видовых характеристик сопутствующей патологии путем факторного анализа статистических данных медицинской документации, в том числе операционных и анестезиологических карт стационарных историй болезни. Была проанализирована особая тактика динамического наблюдения данной группы пациентов, специфика предоперационной ортодонтической подготовки и технологий первичной хейлорино-, велоуранопластики на фоне сопутствующих ПР.

Результаты совмещенных коррекций множественных врожденных ПР требовали развернутой методологии реабилитационного процесса, описания конкретной системы взаимодействия разнопрофильных специалистов, определяющих многофакторную терапию для «сложного» пациента.

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Вычисляли интенсивный показатель (ИП), который использовался для сравнения динамики частоты изучаемого явления. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик — StatSoft.Inc). Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с определением ошибки репрезентативности  $m$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучая характеристики видового разнообразия сопутствующей патологии относительно врожденной расщелины ЧЛО на примере 823 случаев сложного сочетания ПР, мы установили, что 292 (35,48%) случая данного сочетания диагностированы пренатально при УЗ-исследовании плода и регистрировались определенные виды поражения со стороны расщелины ЧЛО преимущественно при втором (18–21-я неделя) и третьем (30–34-я неделя) скринингах беременности. Структура врожденной расщелины ЧЛО и дополнительных ПР, выявленных в пренатальном периоде у 292 обследуемых, представлена в таблице.

Как видно из таблицы, при УЗ-диагностике регистрировались наиболее тяжелые формы расщелины ЧЛО: до 90,41% выявлено с комбинированной расщелиной верхней губы, альвеолярного отростка и неба. Наибольшую сложность УЗ-диагностики среди патологий ЧЛО представила изолированная расщелина неба. Среди 292 обследуемых внутриутробно выявлено лишь 0,68% с данной патологией.

Сочетанные ПР соматического генеза отмечены в незначительных случаях: только у 21 (7,19%) из 292 пациентов (при этом у двоих диагностировано сразу два ПР), что указывает на необходимость более тщательного обследования и профессиональной настороженности уже при первичной регистрации самой расщелины ЧЛО в пренатальном периоде.

При УЗ-диагностике из 292 обследованных с расщелиной ЧЛО и дополнительными ПР внутриутробно выявлена преимущественно патология опорно-двигательного аппарата (ОДА) — у 8 (2,74%) и сердечно-сосудистой системы (ССС) — у 9 (3,08%).

Также по результатам проведенного исследова-

Видовое соотношение сопутствующих расщелине ЧЛО ПР, выявленных за период беременности

Вид расщелины	Число пациентов (абс., ИП±m/%)	Количество сопутствующих ПР других органов и систем (абс., ИП±m/%)						Общее кол-во сопутствующих ПР
		ЛОР-органов	Нервной системы	ОДА	Органов зрения	ССС	ЖКТ	
Изолированная расщелина ВГ	6±0,01/2,06	-	-	1±0,12	-	-	-	1±0,04/16,67
Расщелина ВГ и АО	16±0,01/5,48	-	1±0,27	-	-	-	-	1±0,04/6,25
Расщелина неба	2±0,01/0,68	-	-	-	-	-	-	0/0
Расщелина ВГ, АО и неба	264±0,02/90,41	-	2±0,27	6±0,15	2±0,00	8±0,10	-	18±0,09/6,82
Поперечная расщелина (макростомия) + расщелина ВГ, АО и неба	4±0,01/1,37	1±0,00	-	1±0,12	-	1±0,10	-	3±0,07/75,0
ВСЕГО	292/100	1/0,34	3/1,03	8/2,74	2/0,68	9/3,08	0/0	23/7,88

Примечания: ИП — интенсивный показатель; m — ошибка репрезентативности; ВГ — верхняя губа; АО — альвеолярный отросток; ОДА — опорно-двигательный аппарат; СССР — сердечно-сосудистая система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

ния установлено, что в 531 (64,52%) из 823 случаев диагноз сопутствующих расщелине ПР и их видовые характеристики были определены в условиях перинатального центра и родильных отделений за период новорожденности, а затем окончательно уточнены профильными специалистами непосредственно в МКМЦ «Бонум».

Таким образом, особые условия динамического наблюдения за пациентами сложного генеза, начиная с пренатального периода, позволили своевременно диагностировать дополнительные ПР, представить статистику их встречаемости и спрогнозировать возможности совмещенных реабилитационных мероприятий с учетом сроков и очередности коррекции [22].

Учитывая, что первичные операции по устранению ВРГН проводились на фоне сопутствующих ПР, нами предложена определенная тактика хирургического вмешательства в понимании очередности, сроков и объемов коррекции совмещенных пороков. Полученные результаты и рекомендации представлены в научной литературе [14, 22, 23].

Ортодонтно-ортопедическое лечение как важный блок реабилитационных мероприятий проводилось по индивидуальным показаниям, начиная с предоперационного периода, и персонализировалось в последующем, сочетая комбинированные способы коррекции аномалий зубочелюстной системы. Альвеолопластика предусматривала восстановительную реконструкцию зубоальвео-

лярной дуги и выполнялась в основном по технологии с использованием биodeградируемой мембраны (патент РФ 2594945) у 89 (24,65%) пациентов из 361 нуждающегося в данной операции [24]. В возрасте от 6 до 11 лет включительно прооперировано 35 (39,32%) детей, с 12 до 16 лет — 49 (55,06%), старше 16 лет — 5 (5,62%) пациентов.

Корректирующие операции предусматривали исправление остаточной деформации верхней губы и носа и потребовались 59 (16,16%) пациентам из 361 после проведенной первичной хейлоринопластики.

Преимущество получили способы реконструктивной хейлоринопластики, обеспечивающие максимальный эстетический и функциональный результат, а также стабильность соматического состояния, разработанные челюстно-лицевыми хирургами МКМЦ «Бонум», а именно методики, основанные на применении треугольного, «скользящего» или «раздвоенного» лоскута с восстановлением целостности круговой мышцы рта и минимальным травмирующим влиянием на последующий рост и развитие ЧЛО.

Следует отметить, что общая схема многопрофильной специализированной помощи детям с сочетанными поражениями ЧЛО и аномалиями других органов и систем традиционна в вопросах логопедической, психоневрологической реабилитации, но персонифицировалась с учетом характеристик сопутствующих ПР, имея свои протоколы лечебных мероприятий.

Данные протоколы учитывали коморбидные состояния со стороны речеслуховой памяти, речемыслительных восприятий, преобладание конкретного наглядно-образного типа мышления, поэтому содержали дополнительные формы коррекционного воздействия, разработанные логопедом-дефектологом с учетом доминирующего врожденного дефекта и уровня коммуникативных возможностей ребенка, строго учитывая их индивидуальные особенности [25–26].

Для анализа завершенности реабилитационного процесса у пациентов со сложными врожден-

ными дефектами был разработан и рекомендован для внедрения в клиническую практику МКМЦ «Бонум» комплексный стандарт оценки конечного результата лечебно-восстановительных мероприятий, характеризующий количественно-качественное состояние воссозданных анатомо-функциональных структур ЧЛО и зубоальвеолярной дуги, нарушенных наличием ВЧЛП.

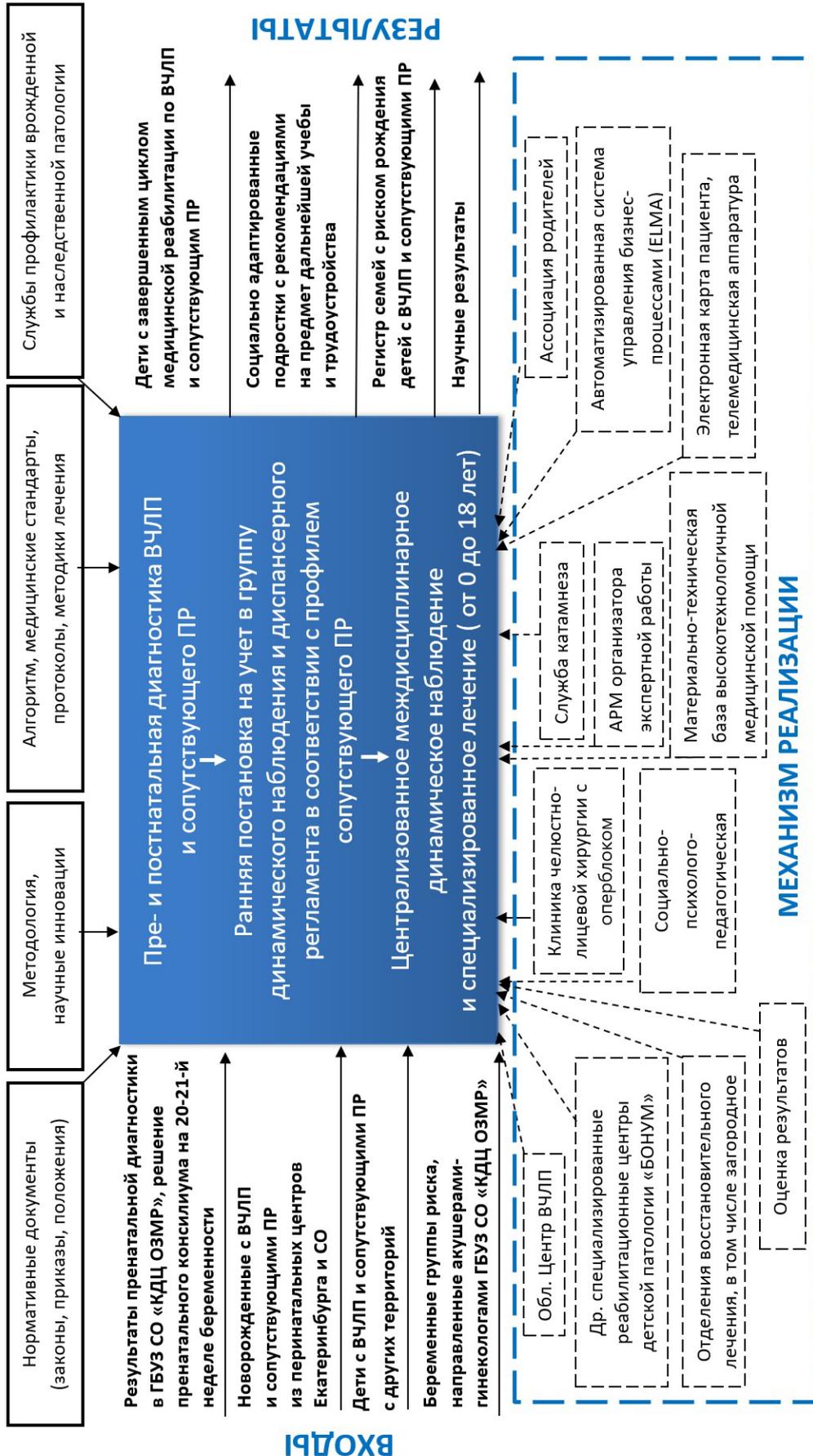
Данные показатели оценивались сопоставимо со степенью компенсации сопутствующих ПР и состояний: психолого-интеллектуальных, речевых и социально ориентированных возможностей пациента с учетом субъективной оценки самого реабилитируемого и его родителей [23].

Анализ последовательности действий восстановления здоровья указанной категории пациентов с учетом инноваций хирургической тактики устранения ВРГН и технологий коррекции сопутствующих расщелине ПР определил разработку обобщающих схем-протоколов лечебно-восстановительных процессов, которые легли в основу создания методологического алгоритма специализированной помощи, обозначив основные составляющие реабилитационного процесса.

На основании сравнительного и факторного анализа медицинской документации, регистрирующей этапы восстановительного лечения 823 пациентов с сочетанными врожденными ПР за периоды ретроспективного (1998–2017 гг.) и проспективного (2018–2022 гг.) наблюдения, выделены детерминанты успешности восстановительного процесса, оказывающие стимулирующее влияние прогностического уровня на качество реабилитации таких детей. Они объединены нами в 3 группы и обозначены как ситуационные детерминанты:

- формирование технологий внутриутробной диагностики плода, констатирующих расщелину ЧЛО, и потенциальная настороженность в отношении наличия дополнительных ПР других органов и систем;
- развитие адаптивного и психоэмоционального компонента поддержки родителей при желании дальнейшего вынашивания «сложной» беременности и рождения малыша и целевая маршрутиза-

**УПРАВЛЕНИЕ**



Функционально-структурная модель оказания комплексной помощи детям с ВЧЛП и сопутствующими ПР

ция в специализированное медицинское учреждение высокотехнологичной многопрофильной помощи;

– регистрация ресурсов и потенциальных возможностей организма ребенка в плане определения индивидуальной тактики, приоритетов и сроков устранения ПР с учетом обоснованных стратегий реабилитационного процесса и оптимизации логической взаимосвязи разноплановых лечебно-восстановительных мероприятий.

Нами сформирована схема структурно-функциональной модели организации интегрированных комплексов специализированной медицинской помощи пациентам с сочетанными ПР (см. рисунок).

### **ФУНКЦИОНАЛЬНО-СТРУКТУРНАЯ МОДЕЛЬ ОКАЗАНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ВЧЛП И СОПУТСТВУЮЩИМИ ПР**

Ведущую роль функционала в предложенной модели занимает технология комплексного взаимодействия Областного центра реабилитации детей с ВЧЛП с профильными детскими реабилитационными центрами в нозологической направленности видовой принадлежности сопутствующих ПР [14].

Таким образом, проведенный системный анализ результатов специализированной помощи пациентам с ВРГН на фоне сопутствующих аномалий развития позволил пошагово представить полный цикл лечебно-восстановительных мероприятий в системе структурно-функциональной модели, концептуально предложенной для решения задач полноценной реабилитации в условиях диспансерного наблюдения, улучшающих качество комплексного лечения указанной группы детей.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

**Конфликта интересов** не отмечено.

### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Мамедов А.А., Волков Ю.О., Корсунский А.А., Паршикова С.А., Мазурина Л.А., Макарова Л.М., Жиркова Ю.В., Ту-

кабаев Г.П., Ма Г., Го Х., Горлова Н.В. Междисциплинарное оказание помощи новорожденным с расщелиной губы и нёба в условиях детской многопрофильной больницы. *Лечащий врач* 2021; 8: 39–44, <https://doi.org/10.51793/05.2021.24.8.006>. Mamedov A.A., Volkov Yu.O., Korsunsky A.A., Parshikova S.A., Mazurina L.A., Makarova L.M., Zirkova Yu.V., Tukabaev G.P., Ma G., Guo H., Gorlova N.V. Interdisciplinary care for newborns with cleft lip and palate in a children's multidisciplinary hospital. *Lechaschy vrach* 2021; 8: 39–44, <https://doi.org/10.51793/05.2021.24.8.006>.

2. Супиев Т.К., Негаметзянов Н.Г., Катасонова Е.С., Кожабеков Е.М. Неотложная медицинская помощь детям с врожденной расщелиной верхней губы и неба. *Вестник КАЗНМУ* 2012; 2: 161–166. Supiev T.K., Negametzyanov N.G., Katasonova E.S., Kozhabekov E.M. Emergency medical care for children with congenital cleft lip and palate. *Vestnik KAZNEMU* 2012; 2: 161–166.

3. Токарев П.В., Шулаев А.В., Плаксина Л.В. Комплексный подход в лечении детей с врожденными расщелинами верхней губы и нёба в Республике Татарстан. *Вестник современной клинической медицины* 2015; 8(3): 52–56. Tokarev P.V., Shulaev A.V., Plaksina L.V. The complex approach in treatment of children with congenital labium and palate clefts in Tatarstan Republic practice. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny* 2015; 8(3): 52–56.

4. Токтосунова С.А. Междисциплинарный подход в лечении детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба. *Инновационные научные исследования* 2023; 1–3: 34–50, <https://doi.org/10.5281/zenodo.7654176>. Toktosunova S.A. Interdisciplinary approach in the treatment of children with congenital clefts of the upper lip and palate. *Innovatsionnye nauchnye issledovaniya* 2023; 1–3: 34–50, <https://doi.org/10.5281/zenodo.7654176>.

5. Халмурзаев М.М., Ешиев А.М., Насыров В.А. Исследование и оптимизация лечения детей с врожденными расщелинами губы и неба: анализ сопутствующих заболеваний и комплексный подход в челюстно-лицевой хирургии. *Вестник «Биомедицина и социология»* 2023; 8(4): 73–78, <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2023-8-4-73-78>. Halmurzaev M.M., Eshiev A.M., Nasyrov V.A. Research and optimization of treatment of children with congenital cleft lip and palate: analysis of concomitant diseases and an integrated

- approach in maxillofacial surgery. *Vestnik "Biomeditsina i sotsiologiya"* 2023; 8(4): 73–78, <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2023-8-4-73-78>.
6. Шатова Е.А. Специализированная помощь детям с расщелиной губы и неба в России и в мире. *Евразийское научное объединение* 2021; 5–2: 117–126, <https://doi.org/10.5281/zenodo.4926207>. Shatova E.A. Specialized care for children with cleft lip and palate in Russia and in the world. *Evraziyskoe nauchnoe ob"edinenie* 2021; 5–2: 117–126, <https://doi.org/10.5281/zenodo.4926207>.
7. Shamsiyev J., Shamsiev R. Accompanying defects of development in children with congenital cleft of lip and palate. *European science review* 2017; 1–2: 155–157.
8. Yadgarova G.S. Specialized treatment and rehabilitation of children with congenital cleft lip and palate, based on various statistical data. *European Journal of Modern Medicine and Practice* 2024; 4(6): 15–17. URL: <https://inovatus.es/index.php/ejmmmp/article/view/3382/3196>.
9. Ness A.R., Wills A.R., Waylen A., Smallridge J., Hall A.J., Sell D., Sandy J.R. Closing the loop on centralization of cleft care in the United Kingdom. *Cleft Palate Craniofac J* 2018; 55(2): 248–251, <https://doi.org/10.1177/1055665617736779>.
10. Stock N.M., Anwar H., Sandy J.R., Rumsey N. Centralization of cleft lip and palate services in the United Kingdom: the views of adult "Returners". *Cleft Palate Craniofac J* 2018; 55(5): 676–681, <https://doi.org/10.1177/1055665617744064>.
11. Егорова М.В., Иванова Е.С., Амхадова М.А. Реализация ранней комплексной реабилитации детей с расщелиной губы и неба на примере Московской области. *Стоматология* 2020; 99(6–2): 10–14, <https://doi.org/10.17116/stomat20209906210>. Egorova M.V., Ivanova E.S., Amkhadova M.A. Implementation of early comprehensive rehabilitation of children with cleft lip and palate using the example of the Moscow region. *Stomatologiya* 2020; 99(6–2): 10–14, <https://doi.org/10.17116/stomat20209906210>.
12. Абдурахманов А.З., Постников М.А., Якубова З.Х., Панкратова Н.В. Распространенность врожденной расщелины верхней губы и неба в некоторых регионах Евразии. *Вестник Авиценны* 2021; 23(2): 262–268, <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-2-262-268>. Abdurakhmanov A.Z., Postnikov M.A., Yakubova Z.Kh., Pankratova N.V. Prevalence of cleft lip and cleft palate in some regions of Eurasia. *Vestnik Avitsenny* 2021; 23(2): 262–268, <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-2-262-268>.
13. Касимовская Н.А., Шатова Е.А. Врожденная расщелина губы и неба у детей: распространенность в России и в мире, группы факторов риска. *Вопросы современной педиатрии* 2020; 19(2): 142–145, <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2107>. Kasimovskaya N.A., Shatova E.A. Congenital cleft lip and palate in children: prevalence in Russia and in the world, risk factor groups. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2020; 19(2): 142–145, <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2107>.
14. Рогожина Ю.С., Блохина С.И., Бимбас Е.С., Галеева К.В. Современная тактика динамического наблюдения и лечения пациентов с врожденной челюстно-лицевой патологией, сочетанной с аномалиями других органов и систем. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2023; 23(2): 92–103, <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2023-606>. Rogozhina Yu.S., Blokhina S.I., Bimbasa E.S., Galeeva K.V. Modern tactics of follow-up care and treatment of patients with congenital maxillofacial defects combined with other comorbid conditions. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika* 2023; 23(2): 92–103, <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2023-606>.
15. Чуйкин С.В., Акатъева Г.Г., Кучук К.Н., Чуйкин О.С., Макушева Н.В., Гильманов М.В., Муратов А.М. Сопутствующие заболевания у детей с врожденной расщелиной губы и неба в регионе с промышленными экотоксикантами. *Вопросы практической педиатрии* 2021; 16(5): 44–48, <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-5-44-48>. Chuykin S.V., Akat'yeva G.G., Kuchuk K.N., Chuykin O.S., Makusheva N.V., Gil'manov M.V., Muratov A.M. Concomitant diseases in children with congenital cleft lip and palate residing in a region with industrial pollution. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2021; 16(5): 44–48, <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-5-44-48>.
16. Mirzaeva F.A. Various pathology analysis in children with cleft lip and palate. *European Journal of Modern Medicine and Practice* 2024; 4(6): 18–19. URL: <https://inovatus.es/index.php/ejmmmp/article/view/3383>.
17. Kamolova F.R., Mirzaeva F.A. Peculiarities of rehabilitation of children with congenital cleft lip and palate. *European Journal of Modern Medicine and Practice* 2022; 2(5): 178–181. URL: <https://inovatus.es/index.php/ejmmmp/article/view/868>.

18. Неудахин Е.В., Притыко А.Г., Кугушев А.Ю., Мещерякова Т.И., Сулейманов А.Б. Патогенетические особенности соматической патологии у детей с врожденной расщелиной губы и нёба при сопутствующей дисплазии соединительной ткани. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя* 2021; 4(4): 362–369, <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-4-362-369>. Neudakhin E.V., Prityko A.G., Kugushev A.Yu., Meshcheryakova T.I., Suleimanov A.B. Pathogenic pattern of somatic disorders in children with congenital cleft lip and palate in associated connective tissue dysplasia. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya* 2021; 4(4): 362–369, <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-4-362-369>.
19. Sun T., Tian H., Wang C., Yin P., Zhu Y., Chen X., Tang Z. A survey of congenital heart disease and other organic malformations associated with different types of orofacial clefts in Eastern China. *PLoS One* 2013; 8(1): e54726, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054726>.
20. Abdulgani A., Wattad N., Abu-Hussein M. Congenital anomalies associated with cleft lip and palate. *Journal of Dental and Medical Sciences* 2018; 17(1): 30–38, <https://doi.org/10.9790/0853-1701063038>.
21. Дурново Е.А., Глявина И.А., Монакова Н.Е. Диагностические и лечебные аспекты реабилитации детей с врожденными пороками развития лица в Нижегородской области. *Российский стоматологический журнал* 2013; 5: 46–48. Durnovo E.A., Glyavina I.A., Monakova N.E. Diagnostic and therapeutic aspects of rehabilitation of children with congenital malformations of the face in the Nizhny Novgorod region. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal* 2013; 5: 46–48.
22. Рогожина Ю.С., Блохина С.И., Бимбас Е.С., Набойченко Е.С. Пренатальная УЗ-диагностика и социально-психологическая поддержка в комплексе реабилитационных мероприятий для пациентов с врожденной расщелиной челюстно-лицевой области, осложненной аномалиями других органов и систем. *Российский медицинский журнал* 2024; 30(2): 110–121, <https://doi.org/10.17816/medjrf569952>. Rogozhina Yu.S., Blokhina S.I., Bimbass E.S., Naboichenko E.S. Prenatal ultrasound diagnostics and sociopsychological support as rehabilitation measures in patients with congenital cleft palate complicated by anomalies of other organs and systems. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2024; 30(2): 110–121, <https://doi.org/10.17816/medjrf569952>.
23. Рогожина Ю.С., Блохина С.И., Бимбас Е.С. Факторы-предикторы, снижающие результативность реабилитационного процесса пациентов с врожденной расщелиной челюстно-лицевой области, сочетанной с аномалиями других органов и систем. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2024; 24(2): 139–149, <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2024-758>. Rogozhina Yu.S., Blokhina S.I., Bimbass E.S. Predictive factors reducing the effectiveness of the rehabilitation process in patients with congenital orofacial clefts combined with malformations in other organs and systems. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika* 2024; 24(2): 139–149, <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2024-758>.
24. Ершова О.Ю., Долгополова Г.В., Леонов А.Г., Ткаченко А.Е. Способ пластики альвеолярного отростка верхней челюсти у детей при врожденной расщелине губы, неба и альвеолярного отростка. Патент РФ 2594945. 2016. Ershova O.Yu., Dolgopolova G.V., Leonov A.G., Tkachenko A.E. *Method for alveolar process of maxilla in children with congenital cleft lip and palate and alveolar process*. Patent RU 2594945. 2016.
25. Каракулова Е.В., Обухова Н.В. Фонологоритмическая работа с детьми раннего возраста при врожденных расщелинах губы и нёба. *Специальное образование* 2019; 1: 27–40, <https://doi.org/10.26170/sp19-01-03>. Karakulova E.V., Obukhova N.V. Phonologorhythmic exercises for children at an early age with congenital cleft lip and palate. *Spetsial'noe obrazovanie* 2019; 1: 27–40, <https://doi.org/10.26170/sp19-01-03>.
26. Обухова Н.В., Рогожина Ю.С. Этапы логопедической работы с детьми раннего возраста, имеющими врожденную расщелину губы и нёба. *Специальное образование* 2019; 2: 128–145, <https://doi.org/10.26170/sp19-02-11>. Obukhova N.V., Rogozhina Yu.S. Stages of logopedic rehabilitation of infants with congenital cleft lip and palate. *Spetsial'noe obrazovanie* 2019; 2: 128–145, <https://doi.org/10.26170/sp19-02-11>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

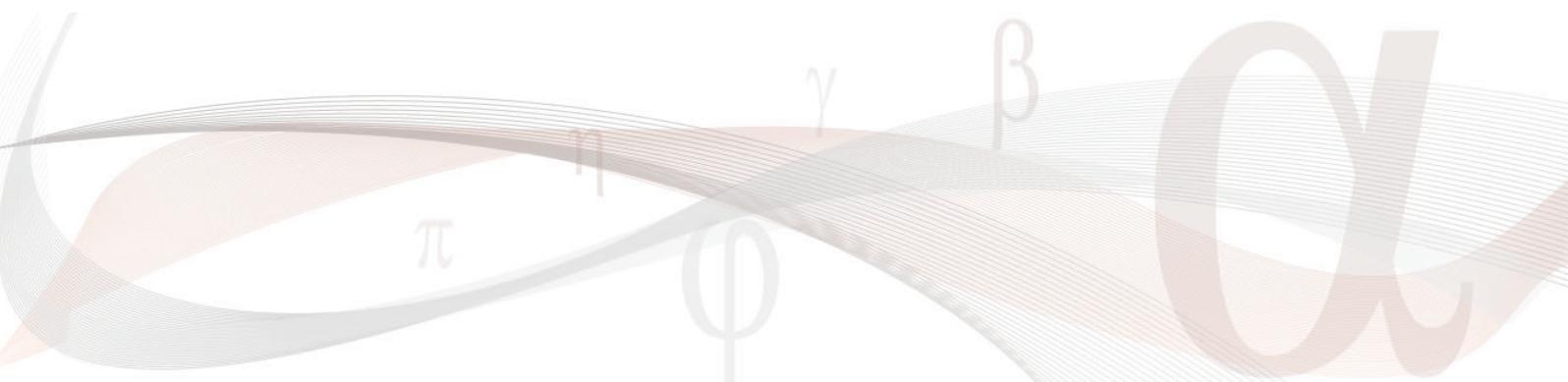
Ю.С. Рогожина, к.м.н., челюстно-лицевой и пластический хирург ГАУЗ СО «Многопрофильный клинический

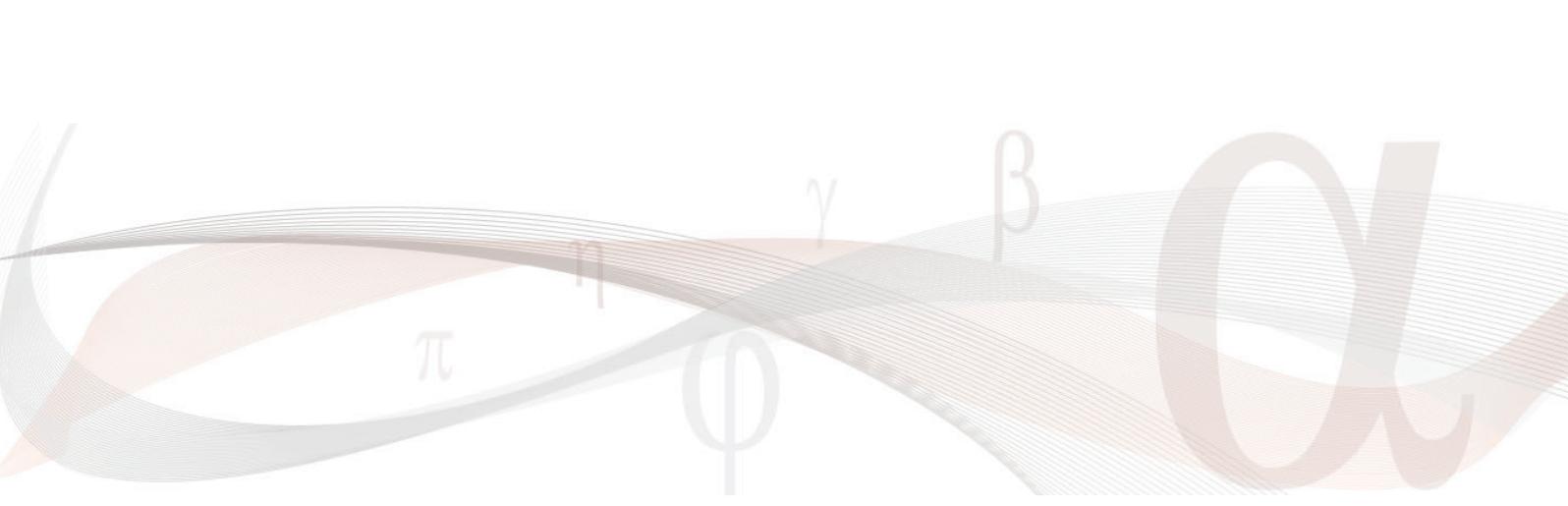
медицинский центр «Бонум», ассистент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

**С. И. Блохина**, д. м. н., профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

**Е. С. Бимбас**, д. м. н., профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург.

**Для контактов:** Рогожина Юлия Сергеевна,  
e-mail: rogozhina.u@mail.ru





## **ОКСИД АЗОТА КАК МАРКЕР НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ПОСТКОВИДНЫХ АЛОПЕЦИЯХ**

УДК 616.5-006.04-004.8-07

3.1.23 — дерматовенерология

Поступила 16.12.2024

**А.Ю. Николаева<sup>1</sup>, О.А. Биткина<sup>1</sup>, И.В. Кошелева<sup>2</sup>, К.Н. Конторщикова<sup>3</sup>, М.В. Преснякова<sup>1</sup>, А.А. Дмитриева<sup>1</sup>, М.Г. Бельчева<sup>1</sup>, Е.В. Биткина<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

Одним из важных свойств оксида азота (NO) является его участие в регуляции тонуса кровеносных сосудов в качестве эффективного вазодилататора.

**Цель исследования** — определить уровень оксида азота в крови пациенток с постковидным выпадением волос, сопоставить с результатами качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания методом «Тромбодинамика».

**Материалы и методы.** Проведено обследование 3 групп пациенток. Основную группу составили 87 женщин с постковидным выпадением волос. Группа сравнения включала 65 женщин с алопецией нековидной этиологии. В группу физиологического контроля вошли 12 здоровых добровольцев женского пола без жалоб и признаков выпадения волос и без сопутствующей соматической патологии.

**Результаты.** У пациентов из основной группы чаще регистрировалось повышение конечных продуктов метаболизма NO по сравнению с группами сравнения. Результаты теста «Тромбодинамика» продемонстрировали нарушение в работе системы гемостаза у больных с постковидной алопецией. При этом выявлена склонность к гиперкоагуляции. При расчете взаимосвязей между количеством конечных продуктов оксида азота и параметрами тромбодинамики показана статистически значимая положительная корреляция между количеством конечных продуктов оксида азота и временем задержки образования фибринового сгустка, начальной скоростью роста и плотностью образовавшегося сгустка.

**Заключение.** Полученные результаты говорят о патогенетическом значении конечных продуктов оксида азота

в развитии процесса воспаления, а также его положительной корреляции с нарушениями в системе гемостаза протромботической направленности при постковидной алопеции.

**Ключевые слова:** оксид азота; COVID-19; постковидные алопеции; эндотелиальная дисфункция.

## **NITRIC OXIDE AS A MARKER OF MICROCIRCULATION DISORDERS IN POST-COVID ALOPECIA**

**A.Yu. Nicolaeva<sup>1</sup>, O.A. Bitkina<sup>1</sup>, I.V. Kosheleva<sup>2</sup>, K.N. Kontorchikova<sup>3</sup>, M.V. Presnyakova<sup>1</sup>, A.A. Dmitrieva<sup>1</sup>, M.G. Belcheva<sup>1</sup>, E.V. Bitkina<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow;

<sup>3</sup>National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod;

<sup>4</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow

**Introduction.** One of the key properties of nitric oxide (NO) is its role in regulating vascular tone as a potent vasodilator.

**Objective.** To determine the level of nitric oxide in the blood of female patients with post-COVID hair loss and compare it with the qualitative and quantitative assessment of coagulation status using the "Thrombodynamics" method, which records and analyzes the spatiotemporal dynamics of fibrin clot growth in a heterogeneous *in vitro* system without mixing.

**Materials and methods.** The study examined three groups of female patients: main group: 87 women with post-COVID hair loss. Comparison group: 65 women with alopecia of non-COVID etiology. Physiological control group: 12 healthy female volunteers with no complaints or signs of hair loss and no comorbid somatic pathology.

**Results.** Patients in the main group exhibited higher levels of NO metabolites compared to the comparison groups. The "Thrombodynamics" test demonstrated coagulation system dysfunction in patients with post-COVID alopecia, revealing a tendency toward hypercoagulation.

A statistically significant positive correlation was found between the levels of NO metabolites and thrombodynamic parameters, including fibrin clot formation delay time, initial growth rate, and clot density.

**Conclusion.** The findings indicate the pathogenetic significance of nitric oxide metabolites in the inflammatory process and their positive correlation with prothrombotic disturbances in the hemostatic system in post-COVID alopecia.

**Key words:** nitric oxide; COVID-19; post-COVID alopecia; endothelial dysfunction.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных свойств оксида азота (NO) является его участие в регуляции тонуса кровеносных сосудов в качестве эффективного вазодилатора. Увеличение уровня NO приводит к увеличению кровотока, снижению периферического сопротивления и системного артериального давления. NO подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов, обладает антикоагулянтными свойствами, что улучшает сосудистую трофику и тканевый обмен [1]. Эти полезные свойства NO хорошо известны и широко применяются в медицине, в том числе в дерматологии [2].

S.P. Lysenkov с соавт. [3] рассматривают возможный патофизиологический механизм участия NO и его производных в развитии COVID-19: гипериммунное системное воспаление и «цитокиновый шторм» усиливаются за счет выработки NO и продуктов его окисления.

В то же время обсуждаются возможности дозозависимого лечебного воздействия оксида азота при тяжелых формах COVID-19 [4], а также при постковидном синдроме [5].

**Цель исследования** — определить уровень оксида азота в крови пациенток с постковидным выпадением волос, сопоставить с результатами качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания методом «Тромбодинамика».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 3 групп пациенток. Основную группу составили 87 женщин с постковидным выпадением волос, средний возраст  $36,47 \pm 10,44$  года. Группа сравнения включала 65 женщин с алопецией нековидной этиологии, средний возраст  $33,80 \pm 10,29$  года. В группу физиологического контроля вошли 12 здоровых добровольцев женского пола без жалоб и признаков выпадения

волос и без сопутствующей соматической патологии, средний возраст  $24 \pm 0,85$  года.

Всем пациентам было проведено клинико-биохимическое обследование. По результатам опроса, анамнеза и обследования были выявлены единичные случаи сопутствующих патологий: бронхиальная астма в стадии ремиссии, аутоиммунный тиреоидит, гипертиреоз, гипотиреоз, хронический гастрит, хронический холецистит, хронический панкреатит, хронический цистит, ожирение, гирсутизм, псориаз, экзема кистей, себорейный дерматит кожи головы, себорейный дерматит кожи лица, акне, крапивница. Наследственная отягощенность в отношении сахарного диабета 2-го типа выявлена у 17 пациентов, наследственная отягощенность в отношении андрогенетической алопеции — у 28 пациентов.

По результатам опроса пациенток основной группы у 56 женщин (64,36%) зафиксирована аносмия различной степени выраженности, при этом у 2 (2,29%) человек с легкой формой новой коронавирусной инфекции данное проявление являлось первым и единственным симптомом вирусного поражения, ПЦР-тестирование на COVID-19 оказалось положительным. С проявлениями авгезии столкнулись 15 (17,2%) пациенток основной группы, из них 11 (12,64%) человек испытывали одновременное проявление аносмии и авгезии. Трихологию отметили 12 (13,7%) пациенток.

В группе постковидных алопеций выпадение волос после перенесенной коронавирусной инфекции начиналось в среднем через 2,6 мес после выздоровления. От начала выпадения волос до обращения к врачу с симптомами выпадения проходило 1,6 мес

Следует отметить, что зачастую патологическая утрата волос является единственным объективным признаком бессимптомного протекания COVID-19, проявляющимся через 2–3 мес после окончания инфекционного процесса [6].

## Определение уровня оксида азота (NO)

Оксид азота способен связываться с такими



Дизайн исследования

радикалами, как  $O_2^*$ ,  $OH^*$ , с образованием пероксинитрита. Он способен затем восстанавливаться до оксида азота с помощью нитритредуктаз с участием NADH (НАДН, никотинамидадениндинуклеотид в восстановленной форме) или NADPH (НАДФН, никотинамидадениндинуклеотидфосфат) [7].

В сыворотке крови определяли содержание оксида азота по методу П.П. Голикова [8]. О концентрации NO в крови судили по содержанию его конечных метаболитов — нитратов и нитритов как наиболее надежных маркеров оценки его метаболизма. Метод основан на получении красной окраски раствора, содержащего нитрит, при добавлении к нему реагентов: сульфаниламида (белого стрептоцида) и N-(1-нафтил) этилендиамина дигидрохлорида (НЭДА) — реакция Грисса [9].

**Оборудование:** лабораторная настольная центрифуга СМ-6М (Elmi, Латвия); полипропиленовые центрифужные пробирки объемом 10 мл; спектрофотометр СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр»,

Россия); оптические кюветы для спектрофотометра толщиной 1 см; штатив для пробирок; дозаторы лабораторные автоматические переменного объема 1–5 мл; одноразовые перчатки. **Реактивы:** 20% раствор трихлоруксусной кислоты, реактив Грисса (раствор сульфаниловой кислоты и альфа-нафтиламина в разбавленной уксусной кислоте), губчатый кадмий.

### Исследование системы гемостаза методом «Тромбодинамика»

Тромбодинамика (ТД) — метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания. В основе метода «ТД» лежит представление о том, что в живом организме свертывание крови активируется локально в месте повреждения эндотелия кровеносного сосуда или на поверхности клеток, несущих молекулы ткане-

вого фактора (моноциты, тромбоциты). При этом рост фибринового сгустка начинается от поверхности, несущей на себе молекулы тканевого фактора, но далее распространяется внутрь объема крови уже без контакта с активирующей поверхностью [10]. Наблюдение ведется оптическим методом. Аналогично ситуации *in vivo* свертывание активируется на поверхности, несущей тканевый фактор, и распространяется вглубь объема плазмы уже без прямого контакта с ним, а благодаря свойствам самого каскада свертывания [11].

Система гемостаза, будучи первой по скорости реагирования и наиболее чувствительной к любым изменениям, является также одной из самых уязвимых систем организма. Существующие стандартные лабораторные тесты позволяют оценить лишь активность отдельных звеньев системы гемостаза. Для комплексной оценки плазменного звена системы гемостаза применяют метод «ТД», основанный на имитации повреждения стенки кровеносного сосуда и последующем росте фибринового сгустка.

Метод «ТД», разработанный в России, является инновационным для определения состояния свертывающей системы крови и в настоящее время продемонстрировал уникальную чувствительность как к гипо-, так и к гиперкоагуляционным состояниям различной природы, доказал свою способность определять высокий риск развития тромботических осложнений у пациентов.

В процессе исследования свежезамороженную плазму крови можно хранить максимально в течение 12 мес при температуре не выше  $-40^{\circ}\text{C}$  (замораживать образцы рекомендуется однократно в специализированных криопробирках в объеме не более 0,5 мл). Размораживать пробирки с замороженной плазмой необходимо на водяной бане при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин; после размораживания исследование должно быть проведено в течение 3 ч.

**Оборудование:** лабораторная настольная центрифуга CM-6M (Elmi, Латвия); лабораторная диагностическая система «Регистратор тромбодинамики Т-2» с расходными материалами (ООО «ГемаКор», Россия), пробирки вакуумные 4,5 мл Vacuette (Greiner Bio-One, Австрия), 3,2% Na-цитрат, микропробирки пластиковые типа Eppendorf (Германия).

На основе полученных изображений программное обеспечение диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» строит график зависимости размера сгустка от времени и рассчитывает численные параметры пространственной динамики роста фибринового сгустка и спонтанного тромбообразования.

Фотографии фибринового сгустка в разные моменты времени используют для получения графика зависимости размера сгустка от времени [12].

**Основные параметры ТД:**  $V_{st}$  (20–29 мкм/мин) — стационарная скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15–25 мин после начала роста сгустка;  $T_{lag}$  (0,6–1,5 мин) — время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором;  $V_i$  (38–56 мкм/мин) — начальная скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 2–6 мин после начала роста сгустка;  $CS$  — размер сгустка через 30 мин (мм);  $D$  — плотность образовавшегося фибринового сгустка, зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью фактора XIII;  $T_{sp}$  — время появления спонтанных сгустков, характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и IBM SPSS Statistics 26. Согласно проверке на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка показано, что полученные данные не подчинялись нормальному распределению. В связи с этим результаты представлены в виде  $Me$  (25%; 75%). Статистически значимые различия устанавливались с помощью непараметрического  $U$ -критерия Манна–Уитни. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующим  $p < 0,05$ .

Таблица 1

## Содержание конечных продуктов оксида азота в крови пациентов с постковидной алопецией, Me (25%; 75%)

Показатель	Группа 1 (пациенты с постковидной алопецией), n=87	Группа 2 (алопеция нековидной этиологии), n=65	Группа 3 (здоровые люди), n=12
Конечные продукты NO, ед. опт. пл.	0,198* (0,096; 0,265)	0,161 (0,113; 0,182)	0,039 (0,023; 0,072)

Примечание: \* — различия статистически значимы при сравнении группы пациентов с постковидной алопецией и группы здоровых людей при  $p \leq 0,05$ .

Таблица 2

## Результаты исследования системы гемостаза методом «Тромбодинамика»

Показатель	Группа 1 (пациенты с постковидной алопецией), n=87	Группа 2 (алопеция нековидной этиологии), n=65	Группа 3 (здоровые люди), n=12
Стационарная скорость, мкм/мин	31,8* (31; 37,7)	29,35 (27,175; 34,15)	22,4 (21,4; 24,8)
Задержка роста, мин	0,85 (0,8; 1)	0,9 (0,85; 1,05)	1,1 (0,95; 1,2)
Начальная скорость, мкм/мин	57,25* (53,77; 60,37)	57,3 (52,05; 62,75)	46,8 (43,75; 51,7)
Размер сгустка через 30 мин, мкм	1246* (1223; 1376)	1206 (1125,25; 1340)	934 (870; 1025)
Плотность сгустка, отн. ед.	19119,5 (15549,7; 22110,2)	16812 (16475; 21404,5)	21566 (20063,5; 23928)
Время появления спонтанных сгустков, мин	20* (17,95; 22,05)	18,2 (14,37; 23,42)	0

Примечание: \* — различия статистически значимы по сравнению с контрольными группами при  $p \leq 0,05$ .

Таблица 3

## Корреляция между количеством конечных продуктов оксида азота и параметрами тромбодинамики

Показатель	Vst	Tlag	Vi	CS	D	Tsp
NO	0,3	0,436*	0,425*	0,304	0,485*	0,087

Примечания: Vst — стационарная скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15–25 мин после начала роста сгустка; Tlag — время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором; Vi — начальная скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 2–6 мин после начала роста сгустка; CS — размер сгустка через 30 мин (мм); D — плотность образовавшегося фибринового сгустка; Tsp — время появления спонтанных сгустков.

\* — различия статистически значимы при  $p \leq 0,05$ .

Коэффициент корреляции рассчитывали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Для контроля над групповой вероятностью ошибки применяли метод Бонферрони.

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на обследование и публикацию результатов. Исследование соответствует требованиям, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2024 г.), приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», и получило одобрение локального этического комитета по проведению научных исследований с участием человека и/или животных в качестве объекта исследования ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (выписка из протокола № 16 от 21.10.2022 г.).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### Результаты исследования показателей оксида азота

Результаты определения уровней конечных продуктов метаболизма NO (нитратов и нитритов) в сыворотке крови представлены в таблице 1.

Содержание конечных продуктов NO оказалось статистически выше в группе 1 по сравнению с группами контроля. Количество конечных продуктов NO было на 19% выше по сравнению с группой пациентов с нековидной алопецией и на 80% выше, чем в группе здоровых людей.

#### Результаты теста «Тромбодинамика»

Результаты исследования системы гемостаза методом «Тромбодинамика» представлены в таблице 2.

Установлено, что стационарная скорость и начальная скорость роста фибринового сгустка выше в группе с постковидной алопецией по сравнению со значением в группе здоровых людей на 30% и 19% соответственно. Значение параметра задержки роста фибринового сгустка выше в группе здоровых людей по сравнению с группой пациентов с постковидной алопецией на 23%. Размер фи-

бринового сгустка через 30 мин после начала исследования в группе больных с постковидной алопецией на 25% выше, чем в группе здоровых людей. Спонтанные сгустки обнаружены у 32 человек из 54 обследованных из группы пациентов с постковидной алопецией, что составляет 60,3%, и у 4 человек из 29 пациентов с алопецией нековидной этиологии, что составляет 13,7%. В группе здоровых людей спонтанные сгустки не наблюдались. Данные результаты свидетельствуют о прокоагуляционном состоянии системы гемостаза в группе больных с постковидной алопецией.

Результаты анализа «Тромбодинамика» продемонстрировали нарушение в работе системы гемостаза у больных с постковидной алопецией. При этом выявлена склонность к гиперкоагуляции.

#### Корреляционные взаимосвязи между параметрами конечных продуктов оксида азота и параметрами тромбодинамики

При расчете взаимосвязей между количеством конечных продуктов оксида азота и параметрами тромбодинамики показана статистически значимая положительная корреляция между количеством конечных продуктов оксида азота и временем задержки образования фибринового сгустка, начальной скоростью роста и плотностью образовавшегося сгустка (табл. 3).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании установлено повышение концентрации конечных продуктов оксида азота. Известно, что оксид азота является мощным фактором вазорелаксации — расширения сосудов.

В сосудистой стенке вазорелаксирующему действию оксида азота противодействует ангиотензин-2. В результате блокировки вирусом SARS-CoV-2 ангиотензинпревращающего фермента в крови пациентов с коронавирусом происходит накопление ангиотензина-2. Взаимодействие ангиотензина-2 с НАДФН-оксидазой ведет к образованию супероксидрадикала, который, взаимодействуя с оксидом азота, образует активные формы

азота, повреждающие биомолекулы [13]. Повышенную концентрацию оксида азота у обследованных пациентов можно также связать с компенсаторной активацией его продукции на фоне резкого повышения уровня ангиотензина-2 [14].

В ходе проведенного исследования у пациентов с постковидной алопецией выявлена склонность к гиперкоагуляции. Образование спонтанных фибриновых сгустков вызывает закупорку сосудов и, как следствие, гипоксию. Недостаточное снабжение тканей и органов кислородом приводит к нарушению процессов биологического окисления и энергетического обмена.

Усиление тканевой гипоксии обуславливает повышение риска развития воспалительного процесса в волосяных фолликулах [15].

Обнаружена положительная корреляция между увеличением концентрации оксида азота и параметрами тромбодинамики: увеличением начальной скорости роста фибринового сгустка и размером сгустка.

Оксид азота, окисляясь, не может выполнять свою главную вазорелаксирующую функцию, что приводит к смещению равновесия в сторону вазоконстрикции с последующей органной дисфункцией, ишемией, воспалением с сопутствующим отеком тканей, что вызывает прокоагулянтное состояние [16].

Проведенные исследования подтверждают значимость состояния тканевой гипоксии, микрососудистой недостаточности, оксидативного стресса в патогенезе постковидных алопеций. Данный спектр диагностических исследований позволит оценить состояние пациента и сформировать индивидуальный комплексный протокол лечения.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

**Конфликта интересов** не отмечено.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Плешков В.В., Анащенко Т.А. Влияние экзогенного оксида азота на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов. *Смоленский медицинский альманах* 2020; 1: 245–248. Pleshkov V.V., Anashchenkova T.A. Influence of exogenous nitrogen oxide on phagocytic activity

of peritoneal macrophages. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh* 2020; 1: 245–248.

2. Иванов О.Л., Кошелева И.В., Заборова В.А. Оксид азота в современной дерматологии. Теоретические аспекты и опыт практического применения. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2004; 5: 40–44. Ivanov O.L., Kosheleva I.V., Zaborova V.A. Nitric oxide in modern dermatology. theoretic aspects and experience with its practical use. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* 2004; 5: 40–44.

3. Lysenkov S.P., Muzhenya D.V., Tuguz A.R., Urakova T.U., Shumilov D.S., Thakushinov I.A. Participation of nitrogen oxide and its metabolites in the genesis of hyperimmune inflammation in COVID-19. *Chin J Physiol* 2021; 64(4): 167–176, [https://doi.org/10.4103/cjp.cjp\\_38\\_21](https://doi.org/10.4103/cjp.cjp_38_21).

4. Garfield B., McFadyen C., Briar C., Bleakley C., Vlachou A., Baldwin M., Lees N., Price S., Ledot S., McCabe C., Wort S.J., Patel B.V., Price L.C. Potential for personalised application of inhaled nitric oxide in COVID-19 pneumonia. *Br J Anaesth* 2021; 126(2): e72–e75, <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.11.006>.

5. Позднякова Д.Д., Бахарева Т.А., Баранова И.А., Селемир В.Д., Чучалин А.Г. Реабилитационная программа постковидного синдрома с применением оксида азота и молекулярного водорода. *Терапевтический архив* 2024; 96(3): 260–265, <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202639>. Pozdnyakova D.D., Bakhareva T.A., Baranova I.A., Selemir V.D., Chuchalin A.G. Rehabilitation program of post-COVID-19 syndrome with the use of nitric oxide and molecular hydrogen. *Terapevticheskiy arkhiv* 2024; 96(3): 260–265, <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202639>.

6. Кондрахина И.Н., Кондрахин А.А., Никоноров А.А., Никонорова Е.Р., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Клинико-лабораторные критерии для дифференциальной диагностики андрогенной и постковидной алопеции у женщин. *Вестник дерматологии и венерологии* 2024; 100(4): 42–50, <https://doi.org/10.25208/vdv16778>. Kondrakhina I.N., Kondrakhin A.A., Nikonorov A.A., Nikonorova E.R., Deryabin D.G., Kubanov A.A. Clinical signs and laboratory tests for the differential diagnosis of androgenic and post-COVID-19 alopecia in women. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2024; 100(4): 42–50, <https://doi.org/10.25208/vdv16778>.

7. Соловьева А.Г., Кузнецова В.Л., Перетягин С.П., Ди-

денко Н.В., Дударь А.И. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2016; 2: 228–233. Solovieva A.G., Kuznetsova V.L., Peretyagin S.P., Didenko N.V., Dudar A.I. Role of nitric oxide in processes of free radical oxidation. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii* 2016; 2: 228–233.

8. Голиков П.П. *Оксид азота в клинике неотложных заболеваний*. М: Медпрактика; 2004. Golikov P.P. *Oksid azota v klinike neotlozhnykh zabolevaniy* [Nitric oxide in the clinic of emergency diseases]. Moscow: Medpraktika; 2004.

9. Окрут И.Е., Шакерова Д.А., Веселова Т.А. Изменение концентрации оксида азота и активности свободнорадикального окисления в крови больных раком молочной железы. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского* 2011; 5(1): 118–121. Okrut I.E., Shakerova D.A., Veselova T.A. The change of nitric oxide concentration and free-radical oxidation activity in the blood of breast cancer patients. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo* 2011; 5(1): 118–121.

10. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибек А.М., Купраш А.Д., Атауллаханов Ф.И. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17(4): 114–126, <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126>. Balandina A.N., Koltsova E.M., Shibeko A.M., Kuprash A.D., Ataulkhanov F.I. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* 2018; 17(4): 114–126, <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126>.

11. Рамазанова З.Г., Паршина С.С. Состояние тромботической готовности у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы и отягощенным онкологическим анамнезом. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки»* 2020; 4: 22–28, <https://doi.org/10.25587/SVFU.2020.21.4.002>. Ramazanova Z.G., Parshina S.S. The state of thrombotic readiness in patients with cardiovascular pathology and a history of cancer. *Vestnik Severo-Vostocnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. Seria "Medicinskie nauki"* 2020; 4: 22–28, <https://doi.org/10.25587/SVFU.2020.21.4.002>.

12. Бовт Е.А., Бражник В.А., Буланов А.Ю., Васильева Е.Ю., Вуймо Т.А., Затеищников Д.А., Липец Е.Н., Карамзин С.С. и др. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(6): 62–73, <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73>. Bovt E.A., Brazhnik V.A., Bulanov A.Yu., Vasilyeva E.Yu., Vuimo T.A., Zateyshchikov E.N., Lipets D.A., Karamzin S.S. et al. Results of multicenter monitoring of hemostasis parameters in patients with COVID-19. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2020; 99(6): 62–73, <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73>.

13. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 117(4): 107–111, <https://doi.org/10.17116/jnevro201711741107-111>. Fateeva V.V., Vorob'eva O.V. Cerebral markers of endothelial dysfunction in chronic brain ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* 2017; 117(4): 107–111, <https://doi.org/10.17116/jnevro201711741107-111>.

14. Сторожаков Г.И., Федотова Н.М., Верещагина Г.С., Червякова Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии. *Лечебное дело* 2005; 4: 58–64. Storozhakov G.I., Fedotova N.M., Vereshchagina G.S., Chervyakova Yu.B. Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *Lechebnoe delo* 2005; 4: 58–64.

15. Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Терушкин Р.А. Гнездная алопеция как клиническое проявление аутоиммунного воспаления на фоне дефицита витамина D. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2020; 9(2): 99–105, <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-99-105>. Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Terushkin R.A. Alopecia areata as a clinical manifestation of autoimmune inflammation due to vitamin D deficiency. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* 2020; 9(2): 99–105, <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-99-105>.

16. Самолук М.О., Григорьева Н.Ю. Современное представление о дисфункции эндотелия у больных с коморбидной сердечно-легочной патологией (обзор). *Медицинский альманах* 2020; 1: 27–35. Samoluk M.O., Grigorieva N.Yu. Current understanding of endothelial dysfunction in patients presenting comorbid cardiopulmonary pathology (review). *Medicinskij al'manah* 2020; 1: 27–35.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**А. Ю. Николаева**, аспирант кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

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

**И. В. Кошелева**, д. м. н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

**К. Н. Конторщикова**, д. б. н., профессор, профессор кафедры молекулярной биологии и иммунологии Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород;

**М. В. Преснякова**, к. б. н., биолог лаборатории биохимии

и неотложной диагностики, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**А. А. Дмитриева**, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**М. Г. Бельчева**, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**Е. В. Биткина**, студент лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва.

**Для контактов:** Николаева Анастасия Юрьевна,  
e-mail: ayunikolaeva@yandex.ru

## ОЦЕНКА СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ И КСЕРОСТОМИЕЙ ПОЛОСТИ РТА

УДК 616.314-007.21-06-053.9:159.9

3.1.17 — стоматология

Поступила 7.11.2024

**К.Е. Чиркова<sup>1</sup>, Е.А. Лещева<sup>2</sup>, О.А. Успенская<sup>3</sup>, Ж.В. Вечеркина<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

**Цель исследования** — изучение стрессоустойчивости пациентов пожилого и старческого возраста с отсутствием зубов на фоне ксеростомии полости рта.

**Материалы и методы.** Обследовано и проведено ортопедическое лечение съемными пластиночными протезами 80 больных в возрасте от 60 до 90 лет с отсутствием зубов на фоне ксеростомии. Из них 32 (40%) пациента мужского пола и 48 (60%) — женского пола. Оценку стрессоустойчивости проводили по тесту С. Коухена и Г. Виллиансона. Стрессоустойчивость определяли по полученным результатам теста.

**Результаты.** У 28 (35%) исследуемых выявлена удовлетворительная стрессоустойчивость (8 мужчин, 20 женщин), у 46 (57,5%) — плохая (18 мужчин и 28 женщин) и у 6 (7,5%) пациентов мужского пола — очень плохая. Во всех исследуемых группах результаты не имели выраженных различий.

**Заключение.** Полученные данные стрессоустойчивости пациентов пожилого и старческого возраста с отсутствием зубов указывают на депрессивное состояние исследуемых, особенно пациентов мужского пола, которое непосредственно может быть причиной возникновения сухости во рту или последствием данной проблемы.

**Ключевые слова:** стрессоустойчивость; ксеростомия; сухость полости рта; пациенты пожилого и старческого возраста; частичное и полное отсутствие зубов.

## ASSESSMENT OF STRESS RESISTANCE IN ELDERLY PATIENTS WITH EDENTULISM AND XEROSTOMIA

K.E. Chirkova<sup>1</sup>, E.A. Leshcheva<sup>2</sup>, O.A. Uspenskaya<sup>3</sup>, Zh.V. Vecherkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg;

<sup>2</sup>Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh;

<sup>3</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

**Objective.** To study the stress resistance of elderly and very elderly patients with edentulism in the context of xerostomia.

**Materials and methods.** Eighty patients aged 60 to 90 years with edentulism and xerostomia were examined and treated with removable denture prostheses. Of them, 32 (40%) were male and 48 (60%) were female. Stress resistance was assessed using the S. Cohen and G. Williamson test. The results of the test were used to determine stress resistance.

**Results.** In 28 (35%) patients, satisfactory stress resistance was observed (8 men, 20 women), in 46 (57.5%) it was poor (18 men, 28 women), and 6 (7.5%) male patients had very poor stress resistance. There were no significant differences in results across the groups.

**Conclusion.** The findings on stress resistance in elderly patients with edentulism suggest a depressive state among the subjects, especially in men, which may directly contribute to or result from the dryness of the mouth.

**Key words:** stress resistance; xerostomia; dry mouth; elderly patients; partial and complete edentulism.

### ВВЕДЕНИЕ

Стресс — это реакция организма человека на действие факторов стрессогенного характера. К таковым можно отнести не только внешние, но и внутренние раздражители, которые приводят к появлению психофизического напряжения. Стресс может возникать при кризисах, неудачах, а также быть следствием обострения хронических заболеваний, особенно у пациентов пожилого возраста [11]. Под действием стресса человек меняет привычный образ жизни, режим питания, прене-

брегает проведением индивидуальной гигиены ротовой полости [2]. При наличии в анамнезе у пациента хронического сильного стресса возможно возникновение патологических симптомов, так как постоянное воздействие гормонов стресса нарушает функционирование нервной и иммунной систем [1], что делает ротовую полость уязвимой к многочисленным заболеваниям. Хронический стресс может вызывать сухость в полости рта (ксеростомию) по причине избытка гормона кортизола, угнетающего работу слюнных желез [5, 6].

Некоторые пожилые пациенты, ввиду наличия у них разных хронических заболеваний, вынуждены продолжительное время принимать несколько лекарственных средств одновременно. К ним относятся, например, антигистаминные препараты, антидепрессанты, психотропные, анорексанты, спазмолитические, диуретические, цитостатики, антиаритмические и антигипертензивные средства [3, 4].

Антидепрессанты относятся к группе препаратов психотропного действия и применяются для терапевтического лечения депрессивных состояний у пациентов, влияют на нормализацию активности таких нейромедиаторов, как серотонин, норадреналин и дофамин [10].

Врачи назначают антидепрессанты не только для лечения психических расстройств, но и при комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, нейровегетативных расстройствах, болевых симптомах, при ревматоидном

артрите и некоторых неврологических заболеваниях. Пациентам, страдающим депрессией, они помогают улучшить настроение, способствуют уменьшению беспокойства, раздражительности и эмоционального напряжения, оказывают влияние на повышение аппетита, нормализуют продолжительность ночного сна [8]. Однако при приеме антидепрессантов возможны побочные эффекты, такие как изменение артериального давления, головокружение, бессонница, отечность конечностей, увеличение массы тела, ксеростомия, аллергические реакции, нарушение зрения, затруднение процесса мочеиспускания, запор, и, как следствие, наличие противопоказаний, что ограничивает их применение у пожилых и ослабленных больных и ухудшает качество жизни [9].

Прием антидепрессантов и психотропных лекарственных препаратов оказывает повреждающее воздействие на структуру слюнных желез,

Таблица 1

**Характеристика пациентов по полу и возрасту**

Группа	Пол	Возраст, лет				Всего
		60–64	65–74	75–84	85–90	
1 (n=20)	мужской	0	3	4	1	8
	женский	2	4	5	1	12
2 (n=20)	мужской	1	3	4	1	9
	женский	1	4	5	1	11
3 (n=20)	мужской	0	3	4	1	8
	женский	1	4	6	1	12
4 (n=20)	мужской	0	4	3	0	7
	женский	2	4	6	1	13
Всего		7	29	37	7	80

но их действие обратимо. Отмена или замена применяемого лекарственного препарата приводит к устранению явлений ксеростомии. Однако у пожилых пациентов не всегда возможна замена лекарственного препарата, так же как и его отмена [7].

На основании вышеперечисленных факторов врачи должны всегда предупреждать пациентов, которым назначают данные лекарственные препараты, о возможном появлении побочных эффектов, а врачу-стоматологу необходимо точно знать, какие лекарственные средства принимает его пациент.

**Цель исследования** — изучение стрессоустойчивости пациентов пожилого и старческого возраста с отсутствием зубов на фоне ксеростомии полости рта.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач проведено обследование 80 больных в возрасте от 60 до 90 лет с отсутствием зубов на фоне ксеростомии с кодировкой болезней по МКБ-10: K08.1 Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления зубов или локализованного пародонтита и K11.7 Ксеростомия (сопутствующее заболевание). Из них 32 (40%) пациента мужского пола и 48 (60%) — женского пола. Для проведения исследо-

вания пациенты были распределены на 4 группы по гендерному и возрастному признаку (табл. 1).

Критерии включения пациентов в проводимое исследование: сухость в полости рта, не связанная с заболеваниями слюнных желез; наличие жалоб на сухость в полости рта; возраст от 60 до 90 лет; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: отсутствие у пациента жалоб на сухость в ротовой полости; возраст моложе 60 и старше 90 лет; личный отказ от участия в программе исследования.

Оценку стрессоустойчивости проводили по тесту С. Коухена и Г. Виллиансона. Пациентам предлагалась анкета из 10 вопросов. Ответы ранжировались по баллам от 0 до 4 в зависимости от вопроса и выбранного варианта ответа: никогда, почти никогда, иногда, довольно часто, очень часто.

**Интерпретация результатов теста.** Обработку полученных результатов проводили путем подсчета суммы баллов, набранных пациентом при ответе на все вопросы анкеты. Стрессоустойчивость определяли по таблице 2, на основании количества набранных баллов и возраста пациента.

Полученные данные обрабатывали с использованием методов математической статистики,

Таблица 2

Оценка стрессоустойчивости для разных возрастных групп

Оценка стрессоустойчивости	Возраст исследуемого пациента, лет			
	18–29	30–44	45–54	55 и старше
Отличная	0,5	2,0	1,8	1,3
Хорошая	6,8	6,0	5,7	5,2
Удовлетворительная	14,2	13,0	12,6	11,9
Плохая	24,2	2,3	22,6	21,9
Очень плохая	34,2	33,0	23,3	31,8

**Анкета оценки стрессоустойчивости (тест С. Коухена и Г. Виллиансона)**

ФИО \_\_\_\_\_

Группа исследования пациентов № \_\_\_\_\_

Вопросы анкеты	Никогда	Почти никогда	Иногда	Довольно часто	Очень часто
1. Насколько часто неожиданные неприятности выводят вас из равновесия? Никогда — 0. Почти никогда — 1. Иногда — 2. Довольно часто — 3. Очень часто — 4					
2. Насколько часто вам кажется, что самые важные вещи в вашей жизни выходят из-под вашего контроля? Никогда — 0. Почти никогда — 1. Иногда — 2. Довольно часто — 3. Очень часто — 4					
3. Как часто вы чувствуете себя «нервным», подавленным? Никогда — 0. Почти никогда — 1. Иногда — 2. Довольно часто — 3. Очень часто — 4					
4. Как часто вы чувствуете уверенность в своей способности справиться со своими личными проблемами? Никогда — 4. Почти никогда — 3. Иногда — 2. Довольно часто — 1. Очень часто — 0					
5. Насколько часто вам кажется, что все идет именно так, как вы хотите? Никогда — 4. Почти никогда — 3. Иногда — 2. Довольно часто — 1. Очень часто — 0					
6. Как часто вы в силах контролировать раздражение? Никогда — 4. Почти никогда — 3. Иногда — 2. Довольно часто — 1. Очень часто — 0					
7. Насколько часто у вас возникает чувство, что вам не справиться с тем, что от вас требуют? Никогда — 0. Почти никогда — 1. Иногда — 2. Довольно часто — 3. Очень часто — 4					
8. Часто ли вы чувствуете, что вам сопутствует успех? Никогда — 4. Почти никогда — 3. Иногда — 2. Довольно часто — 1. Очень часто — 0					
9. Как часто вы злитесь по поводу вещей, которые вы не можете контролировать? Никогда — 0. Почти никогда — 1. Иногда — 2. Довольно часто — 3. Очень часто — 4					
10. Часто ли вы думаете, что накопилось столько трудностей, что их невозможно преодолеть? Никогда — 0. Почти никогда — 1. Иногда — 2. Довольно часто — 3. Очень часто — 4					

**ИТОГО БАЛЛОВ:** до проведения ортопедического лечения \_\_\_\_\_

Таблица 3

**Оценка стрессоустойчивости по тесту С. Коухена и Г. Виллиансона  
у пациентов 1-й группы (n=20)**

Оценка стрессоустойчивости		До протезирования	Мужчины	Женщины
Отлично (1,3–5,2)	Абс. число	0	0	0
	Ср. балл	0	0	0
	%	0	0	0
Хорошо (5,2–11,9)	Абс. число	0	0	0
	Ср. балл	0	0	0
	%	0	0	0
Удовлетворительно (11,9–21,9)	Абс. число	7	1	6
	Ср. балл	19,16	19	19,18
	%	35	5	30
Плохо (21,9–31,8)	Абс. число	12	6	6
	Ср. балл	28,9	29,3	27,66
	%	60	30	30
Очень плохо (31,8 и выше)	Абс. число	1	1	0
	Ср. балл	35	35	0
	%	5	5	0

компьютерной программы STATISTICA v. 6.0 Stat Soft Inc. для персонального компьютера в среде Windows. Если данные соответствовали нормальному закону и дисперсии по критерию Левена и не различались, то применяли параметрические методы и описывали центральные значения в виде  $M \pm s$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $s$  — среднеквадратическое отклонение. Когда данные не соответствовали нормальному закону, использовали непараметрические методы с описанием центральных значений в виде медианы и квартильного отрезка  $Me$  (25q; 75q), который содержит 50% значений выборки, слева и справа от медианы. Критерий Шапиро–Уилка использовали при квадратических отклонениях. Анализ

равенства дисперсионных распределительных показателей проводили с помощью подпрограммы расчета критерия Левена в пакете STATISTICA. При значениях  $p < 0,05$  использовали альтернативную гипотезу различий между значениями дисперсии в группах пациентов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного анкетирования по тесту С.Коухена и Г.Виллиансона у исследуемых пожилых пациентов с отсутствием зубов выявлена удовлетворительная, плохая и очень плохая стрессоустойчивость. Во всех исследуемых группах результаты не имели выраженных различий. Так, удовлетворительная стрессоустойчи-

Оценка стрессоустойчивости по тесту С. Коухена и Г. Виллиансона у пациентов 2-й группы (n=20)

Оценка стрессоустойчивости		До протезирования	Мужчины	Женщины
Отлично (1,3–5,2)	Абс. число	0	0	0
	Ср. балл	0	0	0
	%	0	0	0
Хорошо (5,2–11,9)	Абс. число	0	0	0
	Ср. балл	0	0	0
	%	0	0	0
Удовлетворительно (11,9–21,9)	Абс. число	8	3	5
	Ср. балл	18,2	20	17,7
	%	40	15	25
Плохо (21,9–31,8)	Абс. число	10	4	6
	Ср. балл	28,4	29,14	26
	%	50	20	30
Очень плохо (31,8 и выше)	Абс. число	2	2	0
	Ср. балл	36	36	0
	%	10	10	0

вость среди пациентов пожилого возраста отмечалась у 7 исследуемых (2 мужчин и 5 женщин) в 1-й группе, у 8 пациентов (3 мужчин и 5 женщин) во 2-й группе, у 6 исследуемых (2 мужчин и 4 женщин) в 3-й группе, у 7 исследуемых (2 мужчин и 5 женщин) в 4-й группе. Плохую стрессоустойчивость мы зафиксировали у 12 пациентов (9 мужчин и 3 женщин) в 1-й группе, у 9 наблюдаемых (7 мужчин и 2 женщины) во 2-й группе, у 12 пациентов (5 мужчин и 7 женщин) в 3-й группе, у 11 пациентов (4 мужчин и 7 женщин) в 4-й группе. Очень плохая стрессоустойчивость была выявлена только у пациентов мужского пола: в 1-й группе — 1, во 2-й группе — 2, в 3-й группе — 3, в 4-й группе — 1 (табл. 3, 4, 5, 6).

Проведенный анализ полученных данных стрессоустойчивости у исследуемых пожилых пациентов с отсутствием зубов по тесту С. Коухена и Г. Виллиансона указывает на депрессивное состояние исследуемых, особенно пожилых пациентов мужского пола, которое непосредственно может быть причиной возникновения сухости во рту или последствием данной проблемы. У 28 пациентов (8 мужчин, 20 женщин) выявлена удовлетворительная стрессоустойчивость, у 46 исследуемых (18 мужчин и 28 женщин) зафиксирована плохая стрессоустойчивость (табл. 7).

### ВЫВОДЫ

Анализ полученных данных стрессоустойчиво-

Таблица 5

**Оценка стрессоустойчивости по тесту С. Коухена и Г. Виллиансона  
у пациентов 3-й группы (n=20)**

Оценка стрессоустойчивости		До протезирования	Мужчины	Женщины
Отлично (1,3–5,2)	Абс. число	0	0	0
	Ср. балл	0	0	0
	%	0	0	0
Хорошо (5,2–11,9)	Абс. число	0	0	0
	Ср. балл	0	0	0
	%	0	0	0
Удовлетворительно (11,9–21,9)	Абс. число	6	2	4
	Ср. балл	17,9	17,5	18
	%	30	10	20
Плохо (21,9–31,8)	Абс. число	12	4	8
	Ср. балл	28,8	28,4	25,57
	%	60	20	40
Очень плохо (31,8 и выше)	Абс. число	2	2	0
	Ср. балл	35,6	35,6	0
	%	10	10	0

Таблица 6

**Оценка стрессоустойчивости по тесту С. Коухена и Г. Виллиансона  
у пациентов 4-й группы (n=20)**

Оценка стрессоустойчивости		До протезирования	Мужчины	Женщины
Отлично (1,3–5,2)	Абс. число	0	0	0
	Ср. балл	0	0	0
	%	0	0	0
Хорошо (5,2–11,9)	Абс. число	0	0	0
	Ср. балл	0	0	0
	%	0	0	0

Оценка стрессоустойчивости		До протезирования	Мужчины	Женщины
Удовлетворительно (11,9–21,9)	Абс. число	7	2	5
	Ср. балл	17,9	17,5	18
	%	35	10	25
Плохо (21,9–31,8)	Абс. число	12	4	8
	Ср. балл	28,8	28,4	25,57
	%	60	20	40
Очень плохо (31,8 и выше)	Абс. число	1	1	0
	Ср. балл	35,6	35,6	0
	%	5	5	0

Таблица 7

Анализ относительной частоты стрессоустойчивости между мужчинами и женщинами

Оценка стрессоустойчивости в группах	Мужчины	Женщины	p
1-я группа			
удовлетворительно	5%	30%	0,0018*
плохо	30%	30%	0,0527
очень плохо	5%	0%	0,3175
2-я группа			
удовлетворительно	15%	25%	0,0151*
плохо	20%	30%	0,0719
очень плохо	10%	0%	0,1554
3-я группа			
удовлетворительно	10%	20%	0,0391*
плохо	20%	40%	0,5110
очень плохо	10%	0%	0,0803
4-я группа			
удовлетворительно	10%	25%	0,0391*
плохо	20%	40%	0,5110
очень плохо	5%	0%	0,0803

Примечание: \* — различия между значениями теста у мужчин и женщин статистически значимы при удовлетворительной оценке ( $p < 0,05$ ). До протезирования между группами значимых различий нет ( $p > 0,05$ ).

сти у 80 пожилых пациентов с отсутствием зубов по тесту С.Коухена и Г.Виллиансона показал, что у 28 (35%) пациентов (8 мужчин, 20 женщин) выявлена удовлетворительная, у 46 (57,5%) человек (18 мужчин и 28 женщин) — плохая и у 6 (7,5%) пациентов мужского пола — очень плохая стрессоустойчивость. Во всех исследуемых группах результаты не имели статистически значимых различий.

У всех исследуемых пациентов отмечено депрессивное состояние (особенно это касается пациентов мужского пола), которое непосредственно может быть причиной возникновения сухости в полости рта или последствием уже имеющихся проблем.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

**Конфликта интересов** не отмечено.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чиркова Н.В., Вечеркина Ж.В., Шалимова Н.А., Лещева Е.А., Шелковникова С.Г., Голубцов Д.А. Результаты исследования показателей местного иммунитета у пациентов со съемными протезами на фоне применения разработанной программы профилактики дисбиоза полости рта. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* 2023; 22(3): 52–58, <https://doi.org/10.36622/VSTU.2023.22.3.007>. Chirkova N.V., Veчеркина Zh.V., Shalimova N.A., Leshcheva E.A., Shelkovnikova S.G., Golubtsov D.A. The results of the study of the indicators of local immunity in patients with removable prostheses against the background of the application of the developed program for the prevention of oral dysbiosis. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh* 2023; 22(3): 52–58, <https://doi.org/10.36622/VSTU.2023.22.3.007>.
2. Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В., Смолина А.А., Калинин Н.В., Донов А.Н. Анализ комплаентного поведения и его взаимосвязь со стоматологической заболеваемостью дисбиотического и воспалительного характера слизистой полости рта у пациентов со съемными зубными протезами. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* 2023; 22(2): 59–64, <https://doi.org/10.36622/VSTU.2023.22.2.009>. Veчеркина Zh.V., Chirkova N.V., Smolina A.A., Kalinichenko N.V., Donov A.N. Analysis of compliant behavior and its relationship with dental morbidity of dysbiotic and inflammatory character of the oral mucosa in patients with removable dentures. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh* 2023; 22(2): 59–64, <https://doi.org/10.36622/VSTU.2023.22.2.009>.
3. Маркин В.А., Разумная З.В., Ракус Н.В. Особенности психоэмоционального фона пациентов при стоматологическом ортопедическом лечении полными съемными пластиночными протезами. *Российская стоматология* 2022; 15(3): 53–55. Markin V.A., Razumnaya Z.V., Rakus N.V. Features of the psychoemotional background of patients in dental orthopedic treatment with complete removable plate prostheses. *Rossiiskaya stomatologiya* 2022; 15(3): 53–55.
4. Степанова Ю.С., Авхачева Н.А., Пашченко Л.Б., Оганесян А.А., Копытов А.А. Медико-социальная оценка направлений профилактики утраты стоматологического здоровья сельских жителей пожилого возраста. *Актуальные проблемы медицины* 2022; 45(1): 87–94, <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-1-87-94>. Stepanova Yu.S., Avkhacheva N.A., Pashchenko L.B., Oganesyanyan A.A., Kopytov A.A. Medical and social assessment of the directions of prevention of loss of dental health of elderly rural residents. *Aktual'nye problemy meditsiny* 2022; 45(1): 87–94, <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-1-87-94>.
5. Метелица К.И., Манак Т.Н. Ксеростомия и ее осложнения в полости рта. *Современная стоматология* 2021; 2: 6–10. Metelitsa K.I., Manak T.N. Xerostomia and its complications in the oral cavity. *Sovremennaya stomatologiya* 2021; 2: 6–10.
6. Макеева И.М., Аракелян М.Г. Комплекс лечебных и профилактических мероприятий у пациентов с сухостью полости рта. *Фарматека* 2014; 15–3: 6–7. Makeeva I.M., Arakelyan M.G. Complex of therapeutic and preventive measures in patients with dry mouth. *Farmateka* 2014; 15–3: 6–7.
7. Деркачева Е.И., Ронь Г.И. Клинические проявления в полости рта при ксеростомии различной этиологии. *Уральский медицинский журнал* 2014; 5: 44–47. Derkacheva E.I., Ron G.I. The clinical manifestation in the oral cavity xerostomia different etiology. *Ural'skiy medicinskiy zurnal* 2014; 5: 44–47.

8. Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В., Андреева Е.А., Дронов Д.В., Гуров Д.В. Совершенствование профилактического обеспечения при ортопедическом лечении съёмными зубными протезами. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* 2022; 21(1): 16–20, <https://doi.org/10.36622/VSTU.2022.21.1.002>. Vecherkina Zh.V., Chirkova N.V., Andreeva E.A., Dronov D.V., Gurov D.V. Improvement of preventive maintenance in orthopedic treatment with removable dentures. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh* 2022; 21(1): 16–20, <https://doi.org/10.36622/VSTU.2022.21.1.002>.

9. Гуревич К.Г., Фабрикант Е.Г., Черепяхина М.А. Использование критериев качества жизни в современной медицине. *Сестринское дело* 2013; 1: 15. Gurevich K.G., Fabrikant E.G., Cherepakhina M.A. The use of quality of life criteria in modern medicine. *Sestrinskoe delo* 2013; 1: 15.

10. Долгих В.Р. Влияние экспериментального эмоционально-иммобилизационного стресса на резистентность слизистой оболочки ротовой полости к микрофлоре. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2018; 5: 32–35. Dolgikh V.R. Impact of experimental emotional immobilization stress on the resistance of the mouth mucosa to microflora. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta* 2018; 5: 32–35.

11. Чониашвили Д.З., Царахова Л.Н., Маскурова Ю.В., Царахов О.А. Влияние стресса на состояние тканей

пародонта. *Медицинский алфавит* 2017; 4(36): 45–51. Choniashvili D.Z., Tsarakhova L.N., Maskurova Yu.V., Tsarakhov O.A. Influence of stress on periodontal tissues condition. *Medicinskij alfavit* 2017; 4(36): 45–51.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**К.Е. Чиркова**, врач — стоматолог-терапевт клиники стоматологии НИИ стоматологии и челюстной-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

**Е.А. Лещева**, д.м.н., профессор, декан факультета подготовки кадров высшей квалификации ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж;

**О.А. Успенская**, д.м.н., зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**Ж.В. Вечеркина**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж.

**Для контактов:** Чиркова Ксения Евгеньевна,  
e-mail: ksenia-chirkova@rambler.ru

# ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

УДК 616-036.22

3.2.2 — эпидемиология

Поступила 16.10.2024

**Г.Р. Хасанова, С.А. Семенов**

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

**Цель исследования** — изучить многолетнюю динамику заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП) в г. Казани за период 2012–2023 гг. и оценить влияние пандемии COVID-19 на проявления эпидемического процесса.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ВП в г. Казани за период 2012–2023 гг. с оценкой многолетней динамики заболеваемости совокупного населения и различных возрастных групп, месячной заболеваемости и экстенсивных показателей (возрастная структура заболеваемости, этиологическая структура пневмоний). Использовались данные формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по городу Казани.

**Результаты.** Заболеваемость ВП в г. Казани выросла с  $471,0 \pm 12,1^0 / 0000$  в 2012 г. до  $484,0 \pm 11,9^0 / 0000$  в 2023 г. ( $p=0,005$ ). Наибольшие показатели заболеваемости ВП отмечены в разгар пандемии COVID-19 с пиком в 2021 г. ( $1553,4 \pm 21,5$  на 100 тыс. населения); в 2023 г. заболеваемость вернулась к допандемийному уровню. Для периода 2012–2019 гг. характерна сезонность с максимальным подъемом заболеваемости с октября по апрель, в 2020–2022 гг. сезонность не выявлена. С началом пандемии COVID-19 выросли показатели заболеваемости вирусными пневмониями, которые продолжают доминировать в этиологической структуре пневмоний с подтвержденной этиологией. Доля этиологически нерасшифрованных пневмоний остается такой же высокой, как и в допандемийный период.

До 2020 г. наибольшие показатели заболеваемости ВП регистрировались в группах детей раннего и дошкольного возраста; разгар пандемии отмечен многократным ростом заболеваемости взрослых и доли их в возрастной структуре заболеваемости ( $98,2 \pm 0,2\%$  в 2021 г.). В течение последних трех лет одновременно со снижением показателей заболеваемости взрослых наблюдается рост заболеваемости во всех возрастных группах детей, наиболее выраженный в группе детей раннего возраста.

**Заключение.** Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на проявления эпидемического процесса ВП (уровень заболеваемости, сезонное распределение, возрастную структуру и этиологическую структуру ВП). В целом динамика заболеваемости ВП в течение периода 2012–2023 гг. характеризуется снижением заболеваемости взрослого населения, увеличением доли детей в структуре заболевших, увеличением доли вирусных пневмоний и сохранением высокой частоты пневмоний невыясненной этиологии.

**Ключевые слова:** COVID-19; внебольничная пневмония; сезонность; заболеваемость; возрастная структура; эпидемиология.

## THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE MANIFESTATIONS OF THE EPIDEMIC PROCESS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

G.R. Khasanova, S.A. Semenov

Kazan State Medical University, Kazan

**The aim of the study** is to analyze the long-term dynamics of community-acquired pneumonia (CAP) incidence in Kazan from 2012 to 2023 and to assess the impact of the COVID-19 pandemic on the epidemic process.

**Materials and methods.** A retrospective epidemiological analysis of CAP incidence in Kazan from 2012 to 2023 was conducted, evaluating the long-term trends in incidence among the total population and different age groups, monthly incidence rates, and extensive indicators (age-related incidence structure, etiological structure of pneumonia). The study utilized data from Federal Statistical Monitoring Form No. 2, "Information on Infectious and Parasitic Diseases," for Kazan.

**Results.** The incidence of CAP in Kazan increased from  $471.0 \pm 12.1$  per 100,000 in 2012 to  $484.0 \pm 11.9$  per 100,000 in 2023 ( $p=0.005$ ). The highest incidence rates were observed at the peak of the COVID-19 pandemic, with a maximum in 2021 ( $1553.4 \pm 21.5$  per 100,000 population); by 2023, incidence had returned to pre-pandemic levels. In the 2012–2019 period, a seasonal pattern was observed, with peak incidence from October to April; however, in 2020–2022, no seasonality was detected.

With the onset of the COVID-19 pandemic, the incidence of viral pneumonia increased, and viral pneumonia continues to dominate the etiological structure of pneumonia with confirmed etiology. The proportion of pneumonias with an unidentified etiology remains as high as in the pre-pandemic period.

Until 2020, the highest CAP incidence rates were recorded in early childhood and preschool-age groups. During the peak of the pandemic, there was a sharp increase in adult incidence, with adults making up  $98.2 \pm 0.2\%$  of cases in 2021. Over the past three years, as adult incidence has declined, pneumonia incidence has increased across all pediatric age groups, with the most pronounced rise in early childhood.

**Conclusion.** The COVID-19 pandemic had a significant impact on the epidemiological characteristics of CAP, including incidence rates, seasonal distribution, age structure, and etiological composition. Overall, the dynamics of CAP incidence from 2012 to 2023 are characterized by a decline in adult cases, an increasing proportion of children among those affected, a growing prevalence of viral pneumonia, and a persistently high frequency of pneumonias of unknown etiology.

**Key words:** COVID-19; community-acquired pneumonia; seasonality; incidence; age structure; epidemiology.

## ВВЕДЕНИЕ

Пневмония является лидером в структуре смертности населения от инфекционных заболеваний. Ежегодно во всем мире от нее умирают более 3 млн человек [1]. Актуализации проблемы пневмонии способствовала и пандемия COVID-19. Избыточная смертность в период пандемии, по некоторым оценкам, составила до 18 млн человек. При этом развитие тяжелых форм коронавирусной инфекции и риск летального исхода у подавляющего большинства пациентов были ассоциированы именно с развитием тяжелой пневмонии [2]. В Российской Федерации внебольничные пневмонии (ВП) остаются актуальной проблемой, сопряженной со значительными демографическими и экономическими потерями. Заболеваемость пневмониями в РФ в 2020 г. существенно выросла в сравнении с 2019 г.: с 518,9 на 100 тыс. населения в 2019 г. до 1856,18 на 100 тыс. населения в 2020 г. и снизилась до допандемийных уровней в 2023 г., когда показатель заболеваемости составил 498,02 на 100 тыс. населения [3]. Несмотря на то что заболеваемость ВП в Республике Татарстан (РТ) в 2023 г. (330,1 на 100 тыс. населения) была ниже, чем в целом по РФ [4], внебольничные пневмонии остаются одними из самых распространенных в популяции инфекционных заболеваний.

**Цель исследования** — изучить многолетнюю динамику заболеваемости внебольничными пневмониями в г. Казани за период 2012–2023 гг. и оценить влияние пандемии COVID-19 на проявления эпидемического процесса.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости внебольничными пневмониями в г. Казани за период 2012–2023 гг. Использовались данные формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по городу Казани, предоставленной Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты

прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 22 июня 2021 г.).

## Статистический анализ

Рассчитаны показатели заболеваемости пневмонией на 100 тыс. совокупного населения, а также показатели заболеваемости для разных возрастных групп. Линия тренда многолетней динамики инцидентности определена полиномиальной кривой в степени 2 с определением коэффициента детерминации  $R^2$  на графиках в Microsoft Office Excel 2007. Рассчитаны темп роста (Тр) и темп прироста (Тпр) заболеваемости [5].

Прогнозирование заболеваемости основано на продолжении линии тренда инцидентности. Рассчитаны средний прогностический показатель инцидентности ( $I_{теор.}^0/_{0000}$ ) в 2024 г. и его вероятные максимальные и минимальные значения (на 100 тыс. населения). Значимость тренда заболеваемости определялась с помощью коэффициента Спирмена [5].

Проанализирована месячная заболеваемость ВП в г. Казани за период с 2012 по 2023 г. Рассчитаны внутригодовые интенсивные показатели заболеваемости ( $I^0/_{0000}$ ). Типовая кривая построена на основе средней многолетней за каждый месяц года ( $I^0/_{0000}$ ) [5]. Возможность объединения показателей заболеваемости для построения типовых кривых оценивалась с помощью коэффициента конкордации (согласованности) Кендалла.

Для определения влияния пандемии COVID-19 на сезонное распределение заболеваемости ВП оценка проводилась отдельно за период, предшествующий пандемии COVID-19 (2012–2019 гг.), и период после начала пандемии COVID-19 (2020–2023 гг.) с применением критерия Фридмана. Использовались коэффициент ранговой корреляции Спирмена и коэффициент конкордации (согласованности) Кендалла.

Различия считали статистически значимыми

при  $p < 0,05$ . Статистический анализ выполнялся в программах Statistica 10 и Microsoft Office Excel 2007.

Расчет доверительных интервалов для частот осуществлялся с помощью критерия Вальда с коррекцией по Агрести–Коулу [6]. Проверка на нормальность распределения проводилась методами Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение периода 2012–2023 гг. заболеваемость внебольничными пневмониями в г. Казани выросла с  $471,0 \pm 12,1^0_{0000}$  в 2012 г. до  $484,0 \pm 11,9^0_{0000}$  в 2023 г. ( $p = 0,005$ ). Темп роста заболеваемости за указанный период составил 112,5%; темп прироста заболеваемости составил 12,5%. Прогностический уровень заболеваемости внебольничными пневмониями среди всего населения (Iтеор) на 2024 г. составляет  $1046,2 \pm 16,9^0_{0000}$  (рис. 1). Динамика многолетней инцидентности пневмоний отличалась от нормального распределения ( $p < 0,01$ ).

Анализ многолетней динамики заболеваемости внебольничными пневмониями среди различных возрастных групп выявил, что показатель заболеваемости взрослых в 2023 г. вернулся к показателям 2012 г.:  $420,2 \pm 12,6^0_{0000}$  в 2023 г. и  $423,2 \pm 12,6^0_{0000}$  в 2012 г. ( $p = 0,74$ ); этому предшествовал значительный рост заболеваемости в 2020–2021 гг.: заболеваемость в 2020 г. составила  $1638,8 \pm 21,5^0_{0000}$ , а в 2021 г. — рекордные  $1964,6 \pm 15,2^0_{0000}$ . Существенно снизилась заболеваемость детей возрастной группы 3–6 лет: с  $1356,7 \pm 108,5$  до  $826,4 \pm 66,7$  на 100 тыс. детей соответствующей возрастной группы ( $p < 0,01$ ). Заболеваемость детей в возрасте 7–17 лет за период 2012–2023 гг. также снизилась: с  $516,8 \pm 41,6^0_{0000}$  до  $332,7 \pm 26,7^0_{0000}$  ( $p < 0,01$ ). Одновременно с этим отмечен значительный подъем заболеваемости внебольничной пневмонией за исследуемый период в группе детей 2 лет и младше: с  $580,6 \pm 69,4^0_{0000}$  до  $2014,0 \pm 130,9^0_{0000}$  ( $p < 0,01$ ) (рис. 2).

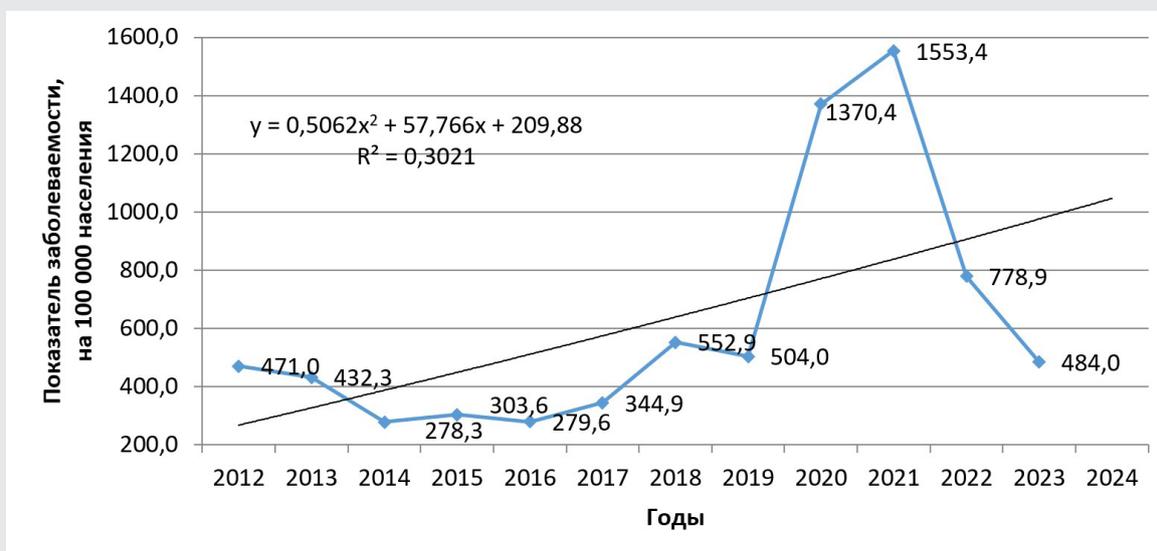


Рис. 1. Динамика заболеваемости внебольничными пневмониями совокупного населения г. Казани в 2012–2023 гг. и прогноз заболеваемости (Iтеор) на 2024 г. (за период 2020–2024 гг. с учетом COVID-19-пневмонии)

Примечания: синяя линия — показатель заболеваемости на 100 тыс. населения; черная линия — полиномиальный тренд заболеваемости.

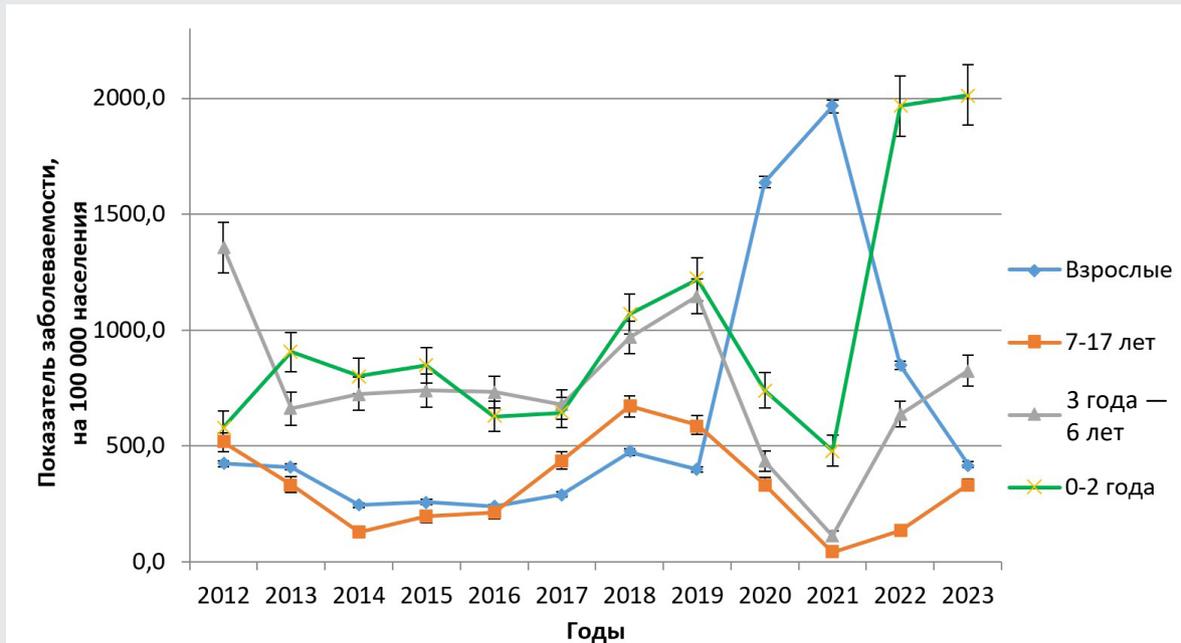


Рис. 2. Динамика заболеваемости внебольничными пневмониями разных возрастных групп населения г. Казани в 2012–2023 гг. на 100 тыс. населения каждой возрастной группы

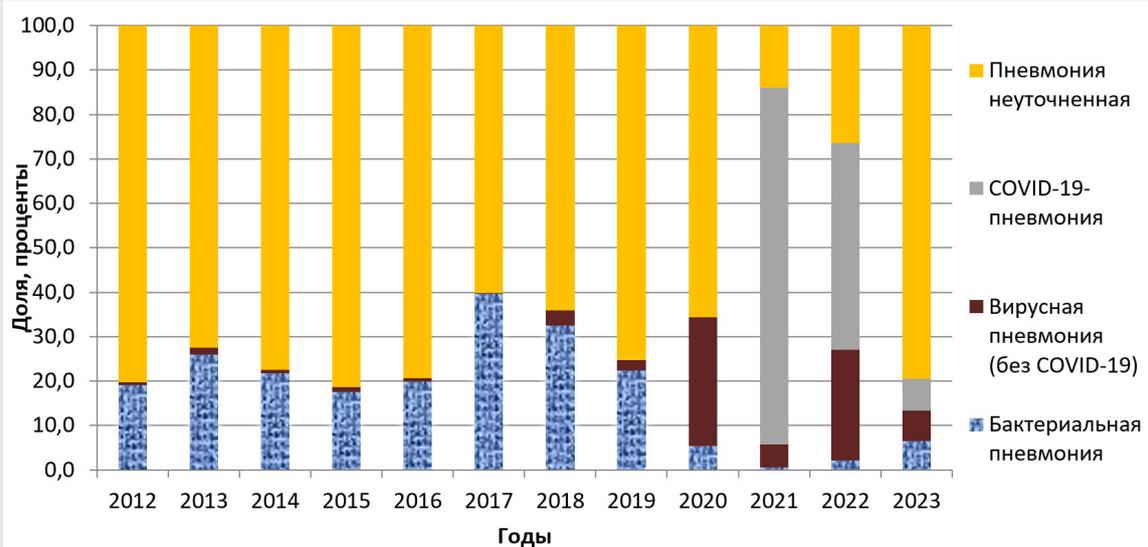


Рис. 3. Доли вирусных, бактериальных пневмоний и пневмоний неуточненной этиологии в структуре заболеваемости внебольничной пневмонией в г. Казани в 2012–2023 гг., %

Примечание: в 2020 г. вирусные пневмонии включали в себя COVID-19-пневмонии, с 2021 г. COVID-19-пневмонии стали учитываться отдельно от остальных вирусных пневмоний.

Показатели заболеваемости внебольничными пневмониями детей 7–17 лет в годы, предшествующие пандемии COVID-19, практически не отличались от показателей инцидентности взрослого населения. Показатели заболеваемости в возрастных группах детей от 0 до 2 лет и от 3 до 6 лет в указанный период имели однонаправленную динамику и всегда были существенно выше таковых у взрослых и детей школьного возраста. Визуально можно заметить 5–7-летние циклы подъема заболеваемости ВП в разных возрастных группах детей.

С началом пандемии COVID-19 значительно выросла заболеваемость взрослого населения с одновременным снижением заболеваемости ВП во всех возрастных группах детей ( $p < 0,01$ ) (рис. 2). В 2020 г. взрослые составили  $92,9 \pm 0,4\%$

от общего числа зарегистрированных случаев ВП, в 2021 г. —  $98,2 \pm 0,2\%$ , а в 2022 г. —  $84,1 \pm 0,7\%$ , что существенно превышает показатели 2019 г. ( $61,5 \pm 1,2\%$ ). Лишь в 2023 г. доля взрослых вновь снизилась до  $67,4 \pm 1,2\%$ . Обращает на себя внимание значительный рост заболеваемости детей раннего возраста в течение последних двух лет ( $480,6 \pm 65,6^{0/}_{0000}$  в 2021 г.,  $1967,2 \pm 130,2^{0/}_{0000}$  в 2022 г. и  $2014,0 \pm 130,9^{0/}_{0000}$  в 2023 г.) в сравнении со всеми предыдущими годами как допандемийного, так и пандемийного периода (рис. 2). Доля детей раннего возраста среди заболевших ВП в 2023 г. составила  $14,0 \pm 0,9\%$ , а суммарная доля детей 0–17 лет в 2023 г. составила  $32,6 \pm 1,2\%$ .

Доля внебольничных пневмоний неустановленной этиологии до пандемии колебалась от  $60,2 \pm 1,5\%$  до  $81,4 \pm 1,4\%$  и существенно снизи-

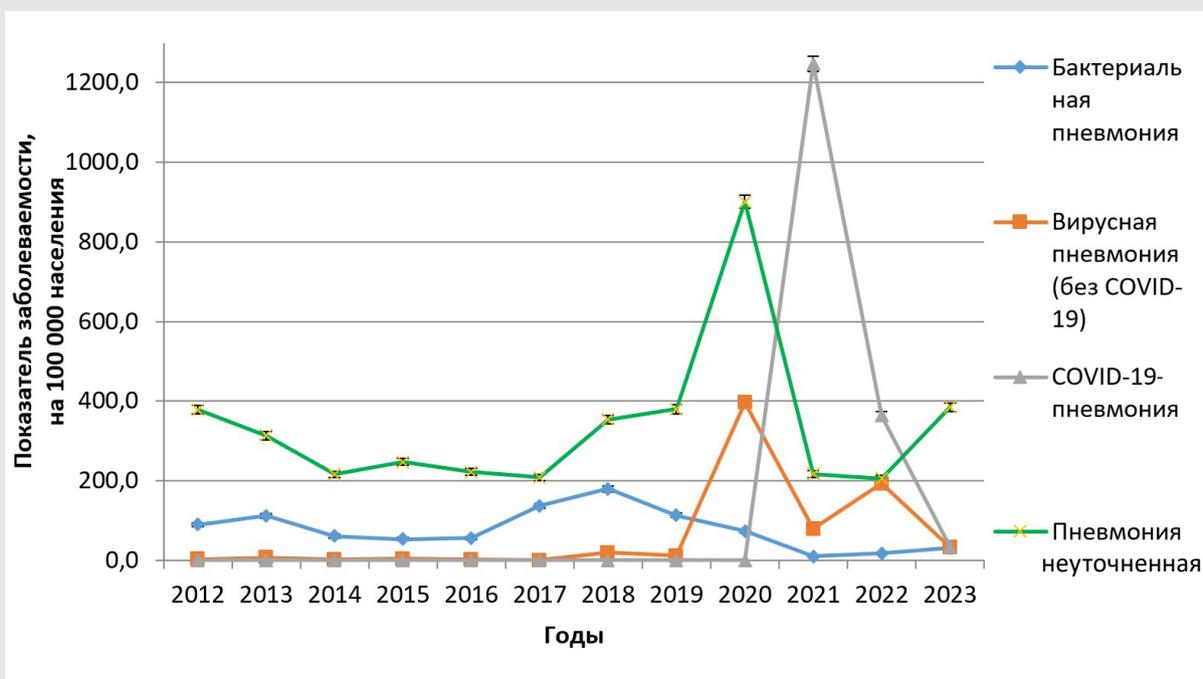


Рис. 4. Заболеваемость внебольничными пневмониями установленной и неустановленной этиологии в г. Казани в 2012–2023 гг. на 100 тыс. населения

Примечание: в 2020 г. вирусные пневмонии включали в себя COVID-19-пневмонии, с 2021 г. COVID-19-пневмонии стали учитываться отдельно от остальных вирусных пневмоний.

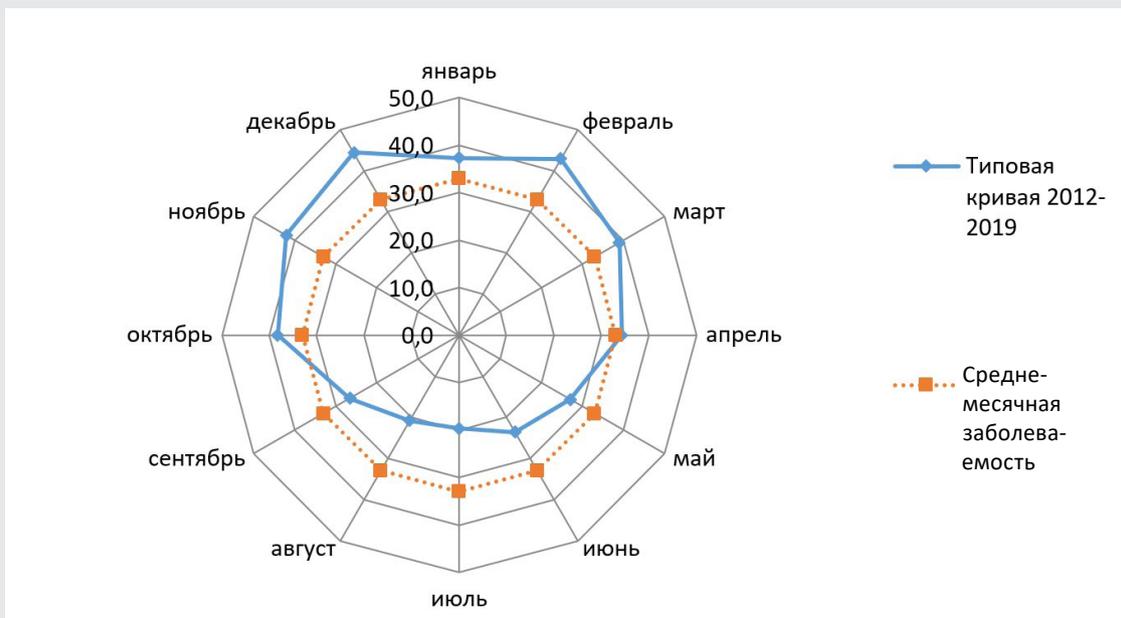


Рис. 5. Сезонная заболеваемость внебольничной пневмонией в г. Казани за период 2012–2019 гг. на 100 тыс. населения

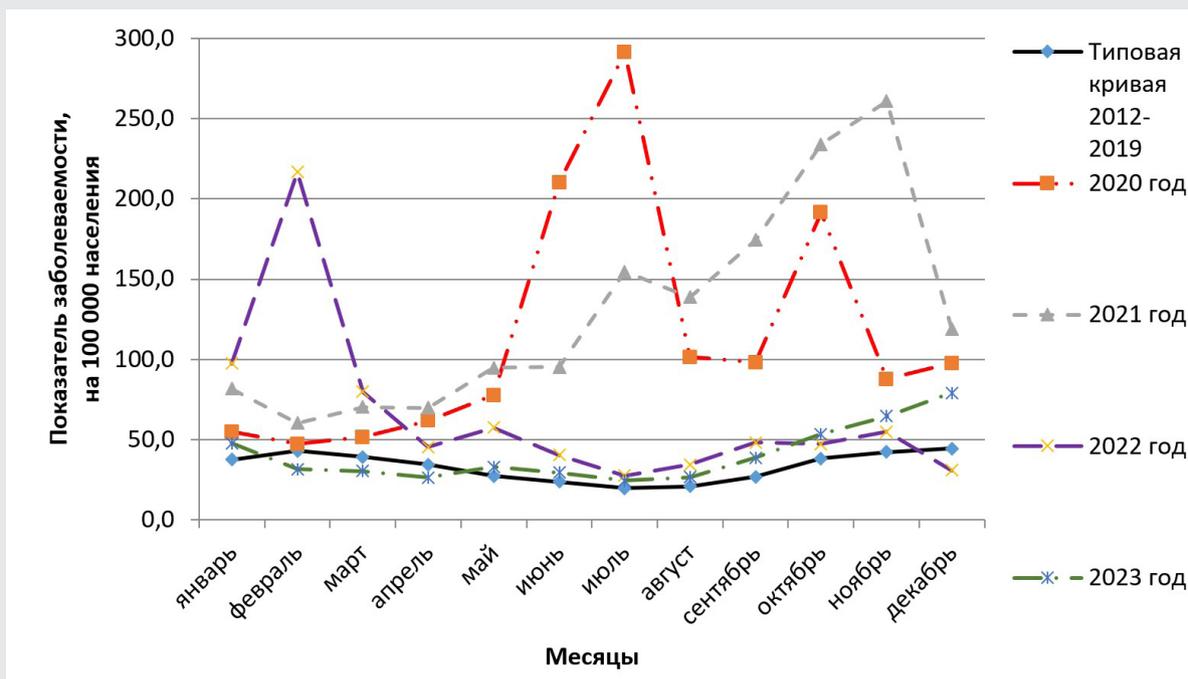


Рис. 6. Заболеваемость внебольничной пневмонией в г. Казани на 100 тыс. населения за 2020–2023 гг. и типовая кривая за 2012–2019 гг.

лась в разгар пандемии ( $14,0 \pm 0,5\%$  в 2021 г. и  $26,4 \pm 0,9\%$  в 2022 г.), но вернулась к допандемийным значениям в 2023 г. ( $79,5 \pm 1,0\%$ ). Доля бактериальных внебольничных пневмоний в г. Казани была минимальной в период пандемии ( $5,3 \pm 0,3\%$  — в 2020 г.,  $0,6 \pm 0,1\%$  — в 2021 г. и  $2,2 \pm 0,3\%$  — в 2022 г.) (рис. 3). Существенная часть ВП в 2020–2022 гг. пришлась на пневмонии вирусной этиологии, включая ассоциированные с COVID-19. SARS-CoV-2 явился наиболее частым возбудителем внебольничных пневмоний в г. Казани в 2021 г. ( $80,3 \pm 0,6\%$ ) и 2022 г. ( $46,7 \pm 1,0\%$ ).

Анализ динамики интенсивных показателей демонстрирует сходные тенденции. В целом наблюдается снижение заболеваемости бактериальными пневмониями (с  $89,8 \pm 5,3\text{‰}$  в 2012 г. до  $31,4 \pm 3,0\text{‰}$  в 2023 г.) (рис. 4).

Расчет коэффициента конкордации ( $W$ ) показывает наличие корреляционной связи между показателями заболеваемости внебольничной пневмонией за 2012–2023 гг. в г. Казани ( $W=0,26$ ,  $r=0,2$ ,  $p=0,0003$ ), что позволяет построить типовую кривую заболеваемости за данный период и определить периоды сезонного подъема заболеваемости. Подъемы заболеваемости наблюдались в феврале, июле, октябре, ноябре и декабре.

Показатели заболеваемости в 2012–2019 гг. согласованы между собой, что позволяет говорить о наличии устойчивой сезонности эпидемического процесса в данный период ( $W=0,48$ ,  $r=0,41$ ,  $p=0,00001$ ). Подъемы заболеваемости в 2012–2019 гг. наблюдались с октября по апрель (рис. 5).

Начиная с 2020 г. показатели помесечной заболеваемости слабо коррелируют между собой и говорить о том, что сезонные колебания заболеваемости согласованны, нет достаточных оснований ( $W=0,47$ ,  $r=0,29$ ,  $p=0,036$ ). Если сравнивать показатели помесечной заболеваемости между типовой кривой за 2012–2019 гг. и заболеваемостью с момента начала пандемии (за 2020–2023 гг.), видно отсутствие корреляции между ними ( $W=0,22$ ,  $r=0,02$ ,  $p=0,35$ ), равно как и наличие статистически значимых различий между показателями помесеч-

ной заболеваемости в указанные временные отрезки (критерий Фризмана  $Q=34,3$ ,  $p=0,0000006$ ) (рис. 6).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование продемонстрировало увеличение заболеваемости пневмониями в г. Казани в течение периода 2012–2023 гг. В какой-то степени это может быть обусловлено улучшением диагностики в результате широкого внедрения в алгоритмы обследования пациентов и деятельность медицинских учреждений рентгеновской компьютерной томографии, характеризующейся большей чувствительностью для диагностики пневмонии в сравнении с традиционной обзорной рентгенографией органов грудной клетки. Тем не менее даже с учетом этого факта нельзя отрицать сохраняющуюся чрезвычайную актуальность проблемы и необходимость осуществления полномасштабного эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями.

Наибольшие показатели заболеваемости ВП зарегистрированы в разгар пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.) с пиком в 2021 г.; в 2023 г. заболеваемость вернулась к допандемийному уровню, что согласуется с уменьшением интенсивности эпидемического процесса COVID-19 и тенденцией к более «мягкому» течению SARS-CoV-2-инфекции, которая сейчас значительно реже, чем в предыдущие годы сопровождается развитием пневмонии. Пандемия оказала существенное влияние и на сезонность заболеваемости. В период пандемии отмечались нехарактерные для более раннего периода наблюдения подъемы месячной заболеваемости (в том числе и в летние месяцы), которые были ассоциированы с эпидемическим распространением новых штаммов SARS-CoV-2 [7]. В 2023 г. динамика уровней месячной заболеваемости ВП напоминает таковую для периода 2012–2019 гг., когда максимальный подъем наблюдался в холодное время года (октябрь — апрель). Выявленная тенденция согласуется с динамикой, наблюдаемой в целом по Республике Татарстан и Российской

Федерации [3, 4], и может в какой-то степени служить подтверждением перехода COVID-19 в разряд сезонных респираторных заболеваний.

Начало пандемии COVID-19 привело к многократному увеличению интенсивных и экстенсивных показателей заболеваемости вирусными пневмониями. Доля SARS-CoV-2 в этиологической структуре ВП была наибольшей в 2021–2022 гг. (в 2020 г. в отчетных формах заболеваемость COVID-19-пневмониями еще не выделялась из общей заболеваемости пневмониями вирусной этиологии [8]). С 2020 г. по настоящее время вирусные пневмонии доминируют в этиологической структуре пневмоний с подтвержденной этиологией. Отчасти это может быть следствием улучшения диагностики как COVID-19, так и других вирусных инфекций в результате широкого внедрения в практику работы медицинских организаций молекулярно-биологических методов исследования. К сожалению, со спадом пандемии доля этиологически нерасшифрованных пневмоний вернулась к показателям 2023 г. и является очень высокой, что связано, возможно, с ограниченной чувствительностью используемых для диагностики методов лабораторной диагностики. Кроме этого, значительная часть больных пневмониями лечится амбулаторно, а в соответствии с клиническими рекомендациями рутинное микробиологическое обследование амбулаторных пациентов с ВП не рекомендуется [9].

Заболеваемость ВП в разных возрастных группах имеет различную динамику. В допандемический период наибольшие показатели заболеваемости ВП регистрировались в группах детей раннего и дошкольного возраста. Многократный подъем инцидентности ВП у взрослого населения и подавляющее преобладание взрослого населения в возрастной структуре заболеваемости в период пандемии легко объясняются более тяжелым течением COVID-19 с большей вероятностью развития пневмонии у взрослых в сравнении с детьми. Обращает на себя внимание рост интенсивных показателей заболеваемости детей всех возрастных

групп в последние 2 года, при этом если подъем заболеваемости в группах детей старше 3 лет укладывается в цикличность изменения заболеваемости и согласуется с многолетней динамикой, то увеличение инцидентности в группе детей раннего возраста (в 4,3 раза с 2021 по 2023 г.,  $p < 0,01$ ) требует дополнительного исследования и анализа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на проявления эпидемического процесса ВП (уровень заболеваемости, сезонное распределение, возрастную структуру и этиологическую структуру ВП). В целом динамика заболеваемости ВП в течение периода 2012–2023 гг. характеризуется снижением заболеваемости взрослого населения, увеличением доли детей в структуре заболевших, увеличением доли вирусных пневмоний и сохранением высокой частоты пневмоний невыясненной этиологии.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. *The top 10 causes of death*. 2024. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. COVID-19 excess mortality collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet* 2022; 399(10334): 1513–1536, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3).
3. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году. Государственный доклад*. М: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2023*

godu. Gosudarstvennyy doklad [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023. State report]. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2024.

4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Татарстан в 2023 году. Государственный доклад. Казань: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в Республике Татарстан (Татарстан); 2024. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Татарстан в 2023 году. Gosudarstvennyy doklad [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Republic of Tatarstan in 2023. State report]. Kazan: Upravlenie Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka v Respublike Tatarstan (Tatarstan); 2024.

5. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданов С.Н., Заруднев Е.А. Методы статистической обработки материала. Новосибирск: Наука-Центр; 2011. Savilov E.D., Astafev V.A., Zhdanov S.N., Zarudnev E.A. *Metody statisticheskoy obrabotki materiala* [Methods of statistical processing of material]. Novosibirsk: Nauka-Tsentr; 2011.

6. Agresti A., Coull B. Approximate is better than exact for interval estimation of binomial proportions. *American statistician* 1998; 52: 119–126.

7. World Health Organization. *Tracking SARS-CoV-2 variants*. 2022. URL: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.

8. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 30 декабря 2020 г. № 867 «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерально-

го статистического наблюдения за санитарным состоянием субъекта Российской Федерации». Order of the Federal State Statistics Service of December 30, 2020 No.867 "Ob utverzhdenii form federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya s ukazaniyami po ikh zapolneniyu dlya organizatsii Federal'noy sluzhboy po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya za sanitarnym sostoyaniem sub"ekta Rossiyskoy Federatsii" ["On approval of federal statistical monitoring forms with instructions for filling them out for the organization of federal statistical monitoring of the sanitary condition of a constituent entity of the Russian Federation by the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing"].

9. Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. 2021. URL: [https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia\\_2021.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia_2021.pdf). Russian Respiratory Society, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. *Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii* [Community-acquired pneumonia in adults. Clinical guidelines]. 2021. URL: [https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia\\_2021.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia_2021.pdf).

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Г.Р. Хасанова**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

**С.А. Семенов**, ординатор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань.

**Для контактов:** Семенов Сергей Александрович, e-mail: [sergejsemenov596@gmail.com](mailto:sergejsemenov596@gmail.com)

# ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МИКОБАКТЕРИОЗАМИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ МАРИЙ ЭЛ

УДК 614.4

3.2.2 — эпидемиология

Поступила 12.11.2024

**И.В. Петров<sup>1</sup>, М.А. Пятяшина<sup>2</sup>, Н.Г. Соколова<sup>3</sup>, Л.В. Петрова<sup>1,3</sup>, А.А. Альмухаметов<sup>2,4</sup>,  
Ф.С. Петрова<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола;

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань;

<sup>3</sup>ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», Йошкар-Ола;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

**Цель исследования** — оценка заболеваемости микобактериозами населения Республики Марий Эл.

**Материалы и методы.** Были использованы данные ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» за 2015–2023 гг., применены методы ретроспективного эпидемиологического анализа.

**Результаты.** Средний многолетний уровень заболеваемости составил 1,32 на 100 тысяч населения. Анализ половой структуры пациентов выявил преобладание женщин (59,3%). В результате анализа пациентов по месту проживания было установлено преобладание городских жителей (64,2%). Средний многолетний уровень заболеваемости среди городских жителей составил 1,25, среди сельских — 1,46, в мужской группе — 1,16, в женской — 1,47 на 100 тысяч соответствующего населения. Заболеваемость среди сельских жителей была в 1,1 раза выше, чем среди городских, среди женщин — в 1,3 раза выше, чем среди мужчин. Средний возраст установления диагноза в когорте женщин (Me — 65) был выше, чем среди мужчин (Me — 59). Было установлено, что в когорте 19–29 лет за весь период зафиксирован 1 случай (1,0 на 100 тысяч соответствующего населения) микобактериальной инфекции в 2016 г. При анализе возрастных групп пациентов за 2015–2023 гг. было установлено преобладание когорты 60–69 лет (n=30, 37%). В группе 30–39 лет показатель снизился на 32,1%, в когорте 40–49 лет отмечается снижение заболеваемости на 8,7%, среди пациентов группы 50–59 лет показатель снизился на 33,3%, в когорте 60–69 лет отмечается рост заболеваемости в 4 раза, в группе 70–79 лет стоит отметить рост заболеваемости в 6 раз за период 2019–2023 гг., в когорте лиц 80 лет и старше установлен рост показателя в 3,2 раза за 2016–2023 гг. При оценке средних многолетних уровней заболеваемости по муниципальным образованиям были определены «территории риска»: Волжский и Звениговский муниципальные районы, г. Йошкар-Ола, Куженерский, Параньгинский, Советский и Юринский муниципальные районы.

**Заключение.** Ввиду отсутствия официальной статистики учета микобактериозов наше исследование может помочь в понимании эпидемиологии данного инфекционного заболевания.

**Ключевые слова:** микобактериозы; нетуберкулезные микобактерии; эпидемиологический анализ.

## THE ASSESSMENT OF THE INCIDENCE OF MYCOBACTERIAL INFECTIONS IN THE POPULATION OF THE MARI EL REPUBLIC

I.V. Petrov<sup>1</sup>, M.A. Patyashina<sup>2</sup>, N.G. Sokolova<sup>3</sup>, L.V. Petrova<sup>1,3</sup>, A.A. Almukhametov<sup>2,4</sup>, F.S. Petrova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Mari State University, Yoshkar-Ola;

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan;

<sup>3</sup>Republican Tuberculosis Dispensary, Yoshkar-Ola;

<sup>4</sup>Kazan State Medical University, Kazan

**The aim of the study** is to assess the incidence of mycobacterial infections in the population of the Mari El Republic.

**Materials and methods.** The data from the State Budgetary Institution of the Mari El Republic "Republican Tuberculosis Dispensary" for the period 2015–2023 were used, and methods of retrospective epidemiological analysis were applied.

**Results.** The average long-term incidence rate was 1.32 per 100,000 population. The gender analysis of patients revealed a predominance of females (59.3%). The analysis of patients by place of residence showed a predominance of urban residents (64.2%). The average long-term incidence rate among the urban residents was 1.25, while among the rural residents it was 1.46; in the male group, it was 1.16, and in the female group, it was 1.47 per 100,000 of the corresponding population. The incidence among rural residents was 1.1 times higher than among urban residents, and among women, it was 1.3 times higher than among men. The average age on diagnosis in the female cohort (Me — 65) was higher than in men (Me — 59). It was found that in the cohort of 19–29 y. o., there was 1 case (1.0 per 100,000 of the corresponding population) of mycobacterial infection recorded in 2016. When analyzing the age groups of patients from 2015 to 2023, a predominance of the cohort aged 60–69 y. o. was established (n=30, 37%). In the group aged 30–39 y. o., the incidence decreased by 32.1%; in the cohort aged 40–49 y. o., there was a decrease in incidence by 8.7%; among patients in the group aged 50–59 y. o., the incidence decreased by 33.3%; in the cohort aged 60–69 y. o., there was a fourfold increase in incidence; in the group aged 70–79 y. o., a sixfold increase in incidence was noted during the period of 2019–2023; in the cohort of individuals aged ≥80 y. o., an increase of 3.2 times was established from 2016 to 2023. When evaluating the average long-term incidence rates by municipalities, "risk areas" were identified: Volzhsky and Zvenigovsky municipal districts, Yoshkar-Ola, Kuzhenersky, Paranginsky, Sovietsky and Yurinsky municipal districts.

**Conclusion.** Due to the lack of official statistics on the accounting of mycobacterial infections, our study can help in understanding the epidemiology of this infectious disease.

**Key words:** mycobacterial infections; non-tuberculous mycobacteria; epidemiological analysis.

## ВВЕДЕНИЕ

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) являются повсеместно распространенными микроорганизмами, которые способны вызывать микобактериозы [1]. Актуальность проблемы микобактериозов возрастает, увеличивается интерес научного сообщества [2, 3], имеется проект клинических рекомендаций «Микобактериозы легких». Микобактериозы имеют схожую клиническую картину с туберкулезом, что вызывает определенную сложность в дифференциальной диагностике и требует от врачей различных специальностей наличия клинической настороженности [4, 5]. Отдельным вопросом стоит малоизученность механизма и путей передачи инфекции. Установлено, что болезнь встречается среди домашних и сельскохозяйственных животных, имеются предположения о возможности передачи через почву, пыль, воду и т.д. [6, 7, 8]. В настоящее время в Российской Федерации не проводится статистическое наблюдение за микобактериозами, что представляет трудность в адекватной оценке заболеваемости данной нозологией, а медико-статистические данные можно получить только из отдельных научных исследований.

Совокупность вышеизложенных факторов определила **цель исследования** — оценить заболеваемость микобактериозами в Республике Марий Эл (РМЭ) за 2015–2023 гг.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использованы данные Государственного бюджетного учреждения Республики Марий Эл «Республиканский противотуберкулезный диспансер» (ГБУ РМЭ «РПТД»). В РМЭ биологический материал от пациентов с подозрением на туберкулез направляется в бактериологическую лабораторию ГБУ РМЭ «РПТД» (с 2015 г. в РМЭ имеется лабораторное оборудование, позволяющее идентифицировать НТМБ), в случае выявления кислотоустойчивых микобактерий пациент ставится на учет по туберкулезу. После верификации культуры как НТМБ пациента снимают

с диспансерного наблюдения по туберкулезу и направляют для дальнейшего лечения по месту жительства. За период исследования диагноз микобактериоза был установлен у 81 пациента, средний возраст в данной группе составил 63 года, отмечено преобладание лиц женского пола (48/81; 59,3%) и городских жителей (52/81; 64,2%).

Обработку данных проводили с применением методов ретроспективного эпидемиологического анализа. Для расчета фактической заболеваемости были использованы данные Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Марий Эл (Маристат): численность населения, в том числе по месту проживания (городские/сельские жители), по полу и возрасту.

Исследование одобрено комитетом по этике Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 03/06 от 13.06.2024 г.).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Был выполнен анализ временных рядов с расчетом показателей абсолютного и относительного прироста (убыли), выравниванием временного ряда методами укрупнения интервала и скользящей средней. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось

по наивысшему значению индекса Юдена. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Были рассчитаны «теоретические» показатели заболеваемости (Iтеор), использован метод наименьших квадратов. Различия показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Численность населения РМЭ на 01.01.2024, по данным Маристат, составила 669854 человека, с преобладанием женщин (53,4%) и городских жителей (69,1%).

Нами были рассчитаны фактические и теоретические показатели заболеваемости. Средний многолетний уровень заболеваемости (Iтеор) микобактериозами за исследуемый период составил 1,32 на 100 тысяч населения (Me 1,02; Q1–Q3 0,74–1,16), выявлен рост в 3,8 раза (рис. 1). При сравнении теоретических показателей заболеваемости была установлена достоверная тенденция к росту ( $p < 0,05$ ). Линии тренда Iфакт и Iтеор совпали.

При анализе влияния пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на заболеваемость (сравнение 2015–2019 и 2020–2023 гг.) не удалось выявить статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) (используемый метод: t-критерий Стьюдента). Площадь под ROC-кривой составила  $0,700 \pm 0,187$  с 95% ДИ 0,333–1,000. Полученная модель также не была статистически значимой

( $p = 0,327$ ). Пороговое значение заболеваемости в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 1,934, пандемийный период прогнозировался при значении заболеваемости выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 50% и 100% соответственно. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, стоит отметить рост Iфакт в пандемийный период в 5,2 раза.

При анализе динамики заболеваемости (Iфакт) отмечался рост показателя с 2015 по 2016 г. — с 1,02 до 1,16, с 2017 по 2018 г. — с 0,58 до 1,02, с 2019 по 2023 г. — с 0,73 до 3,88 на 100 тысяч населения. Снижение показателя отмечалось с 2016 по 2017 г. — с 1,16 до 0,58, с 2018 по 2019 г. — с 1,02 до 0,73 на 100 тысяч населения. Максимальное значение показателя отмечалось в 2023 г. и составило 3,88, минимальное значение пришлось на 2017 г. и составило 0,58 на 100 тысяч населения. Наивысший абсолютный прирост отмечался в 2023 г. со значением 1,95, наивысшая в абсолютном значении убыль установлена в 2017 г., когда она составляла –0,58. Наивысший темп прироста отмечался в 2022 г. (118%), наивысший темп убыли зафиксирован в 2017 г. со значением –49,9%. Значение 1% прироста заболеваемости за период 2016–2022 гг. составляло по 0,01 ежегодно, в 2023 г. — 0,02 (табл. 1).

Анализ половой структуры пациентов показал преобладание женщин (59,3%;  $n = 48$ ), на мужчин приходилось 40,7% ( $n = 33$ ) (рис. 2). Стоит отметить, что в 2017 г. диагноз микобактериальной инфекции не был установлен в когорте мужчин.

Средний возраст установления диагноза в когорте женщин (Me 65, Q1–Q3 50,75–72,25) был выше, чем среди мужчин (Me 59, Q1–Q3 42,00–66,00). При анализе возраста, в котором был установлен диагноз микобактериальной инфекции, в зависимости от пола были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,024$ ) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни).

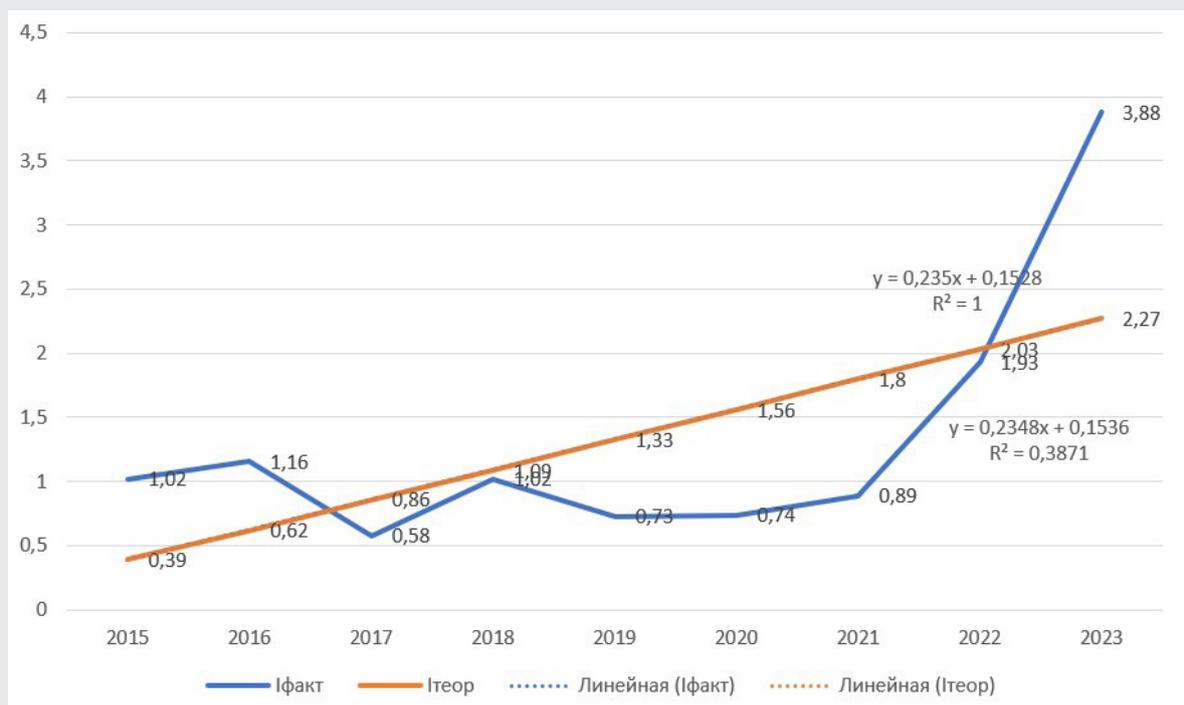


Рис. 1. Фактические (Iфакт) и теоретические (Iтеор) уровни заболеваемости микобактериозами в Республике Марий Эл за 2015–2023 годы, на 100 тысяч населения

Таблица 1

Анализ динамики заболеваемости микобактериозами в Республике Марий Эл за 2015–2023 годы

Годы	Iфакт	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель наглядности, %	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %	Значение 1% прироста	Метод групповой средней	Метод скользящей средней
2015	1,02	–	100,0	–	–	–	1,09	1,18
2016	1,16	0,15	114,4	114,4	14,4	0,01		0,92
2017	0,58	–0,58	57,4	50,1	–49,9	0,01	0,80	0,92
2018	1,02	0,44	100,6	175,4	75,4	0,01		0,78
2019	0,73	–0,29	71,9	71,5	–28,5	0,01	0,73	0,83
2020	0,74	0,00	72,3	100,5	0,5	0,01		0,78
2021	0,89	0,15	87,2	120,6	20,6	0,01	1,41	1,19
2022	1,93	1,05	190,1	218,0	118,0	0,01		2,23
2023	3,88	1,95	381,6	200,7	100,7	0,02		3,68

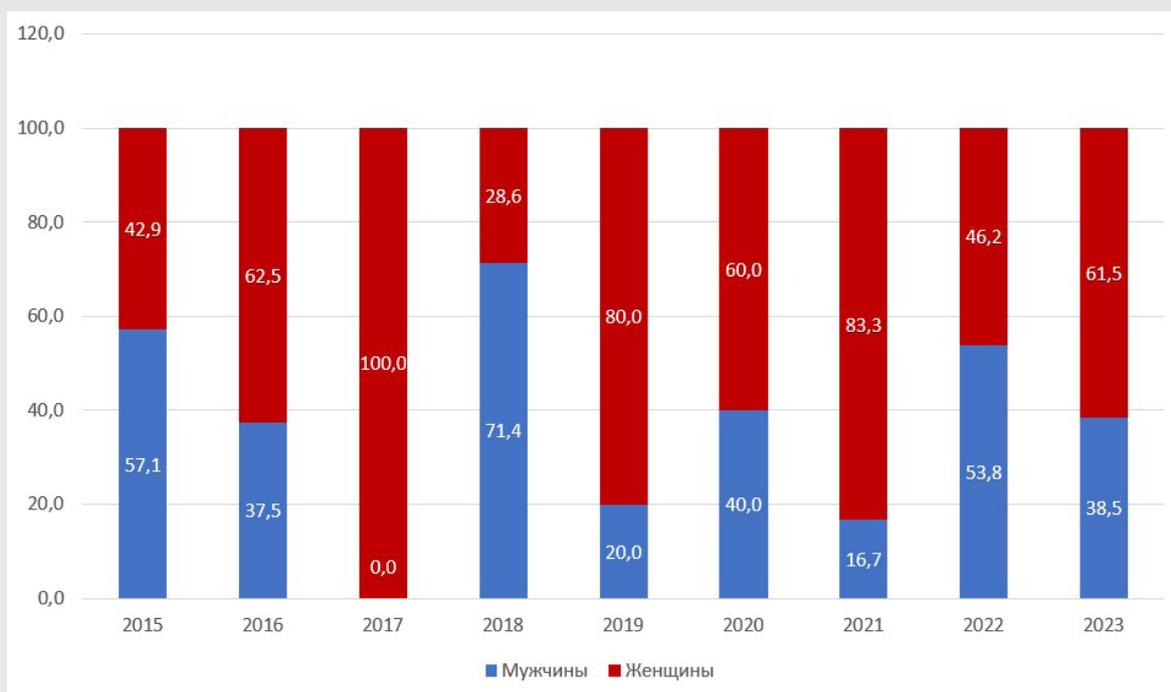


Рис. 2. Анализ гендерной структуры пациентов с микобактериозами в Республике Марий Эл за 2015–2023 годы, %

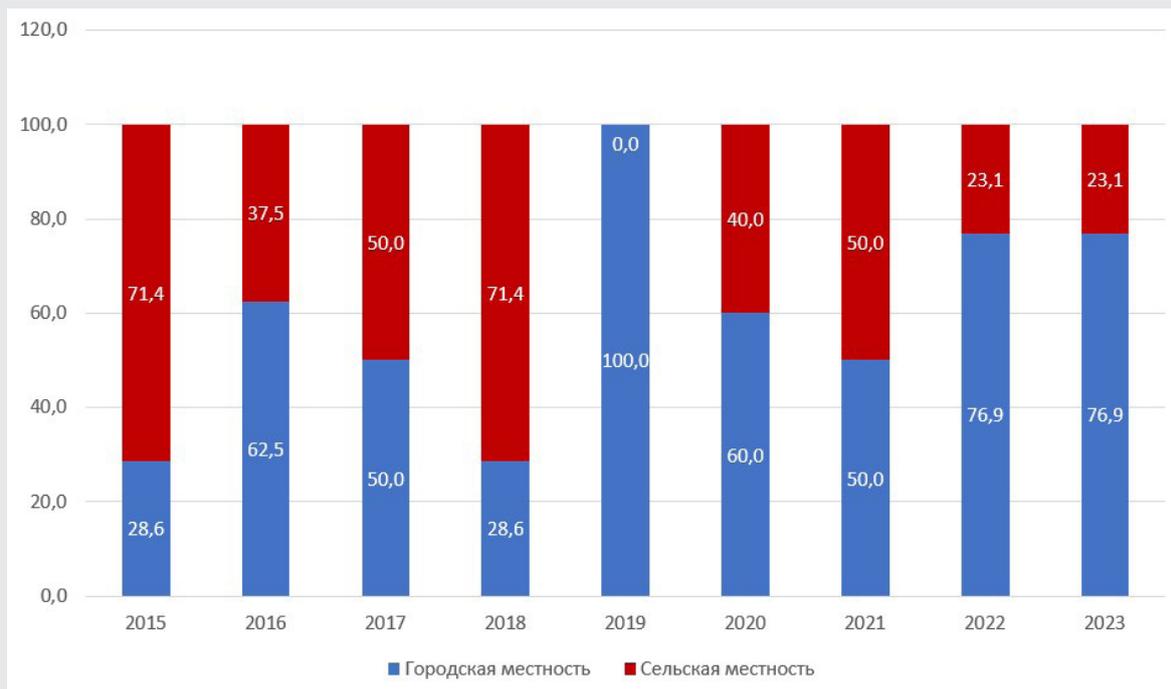


Рис. 3. Анализ пациентов с микобактериозами в зависимости от места проживания (городские/сельские жители) в Республике Марий Эл за 2015–2023 годы, %

Анализ пациентов по месту проживания выявил преобладание городских жителей (64,2%, n=52), 29 человек (35,8%) проживало в сельских условиях (рис. 3). Стоит отметить, что в 2019 г. все пациенты с установленными диагнозами проживали в городской местности.

Нами были рассчитаны показатели заболеваемости среди городских и сельских жителей, мужчин и женщин на 100 тысяч соответствующего населения (табл. 2). При этом не было выявлено статистически значимых различий ( $p>0,05$ ) (используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса). Заболеваемость среди сельских жителей (по средним многолетним значениям) была в 1,2 раза выше, чем среди городских, среди женщин — в 1,3 раза выше, чем среди мужчин.

При анализе динамики заболеваемости микобактериозами среди городского населения отмечался рост показателя с 2015 по 2016 г. — с 0,44 до 1,10, с 2018 по 2019 г. — с 0,44 до 1,08, с 2021 по 2023 г. — с 0,65 до 4,32 на 100 тысяч соответствующего населения. Снижение показателя отмечалось с 2016 по 2017 г. — с 1,10 до 0,44, с 2019 по 2020 г. — с 1,08 до 0,65. Максимальное значение показателя заболеваемости среди городских жителей отмечалось в 2023 г. и составило 4,32, минимальные значения были установлены в 2015, 2017 и 2018 гг. — по 0,44. Наивысший абсолютный при-

рост отмечался в 2023 г., когда он составил 2,16, наивысшая в абсолютном значении убыль (–0,66) отмечалась в 2017 г. Наивысший темп прироста был в 2022 г. (232,3%). Наивысший темп убыли отмечен в 2017 г. (–60,0%). Таким образом, среди городского населения был установлен рост заболеваемости в 9,8 раза ( $p>0,05$ ) (используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса).

При анализе динамики заболеваемости сельских жителей отмечался рост показателя с 2017 по 2018 г. — с 0,87 до 2,22, с 2019 по 2023 г. — с 0 до 2,9 на 100 тысяч соответствующего населения. Снижение показателя отмечалось с 2015 по 2017 г. — с 2,12 до 0,87, с 2018 по 2019 г. — с 2,22 до 0. Максимальное значение показателя заболеваемости микобактериальной инфекцией было установлено в 2023 г. и составило 2,90. В 2019 г. среди сельских жителей не было выявлено случаев микобактериозов. Наивысший абсолютный прирост отмечен в 2023 г. (1,47), наивысшая в абсолютном значении убыль — в 2019 г. (–2,22). Наивысший темп прироста отмечался в 2018 г. (155,2%), наивысший темп убыли отмечался в 2019 г. (–100,0%). Таким образом, среди сельских жителей был установлен рост заболеваемости в 1,4 раза ( $p>0,05$ ) (используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса).

При анализе динамики заболеваемости мико-

Таблица 2

**Описательная статистика количественных переменных заболеваемости микобактериозами в Республике Марий Эл за 2015–2023 годы**

Показатели	Заболеваемость, M±SD / Me	95% ДИ / Q1–Q3	Средний многолетний уровень, на 100 тысяч соответствующего населения	min	max
Городские жители, Me	0,65	0,44–1,10	1,25	0,44	4,32
Сельские жители, M±SD	1,46±0,86	0,80–2,12	1,46	0	2,90
Мужчины, M±SD	1,16±1,04	0,36–1,96	1,16	0	3,21
Женщины, Me	1,10	0,83–1,38	1,47	0,55	4,47

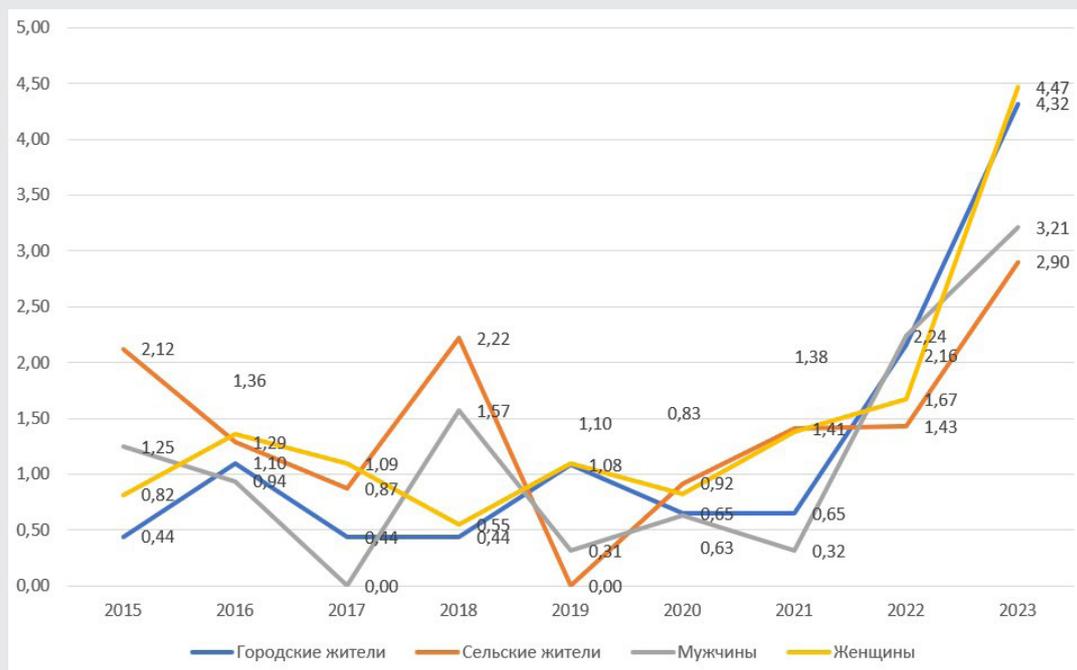


Рис. 4. Заболеваемость городских и сельских жителей, мужчин и женщин в Республике Марий Эл за 2015–2023 годы, на 100 тысяч соответствующего населения

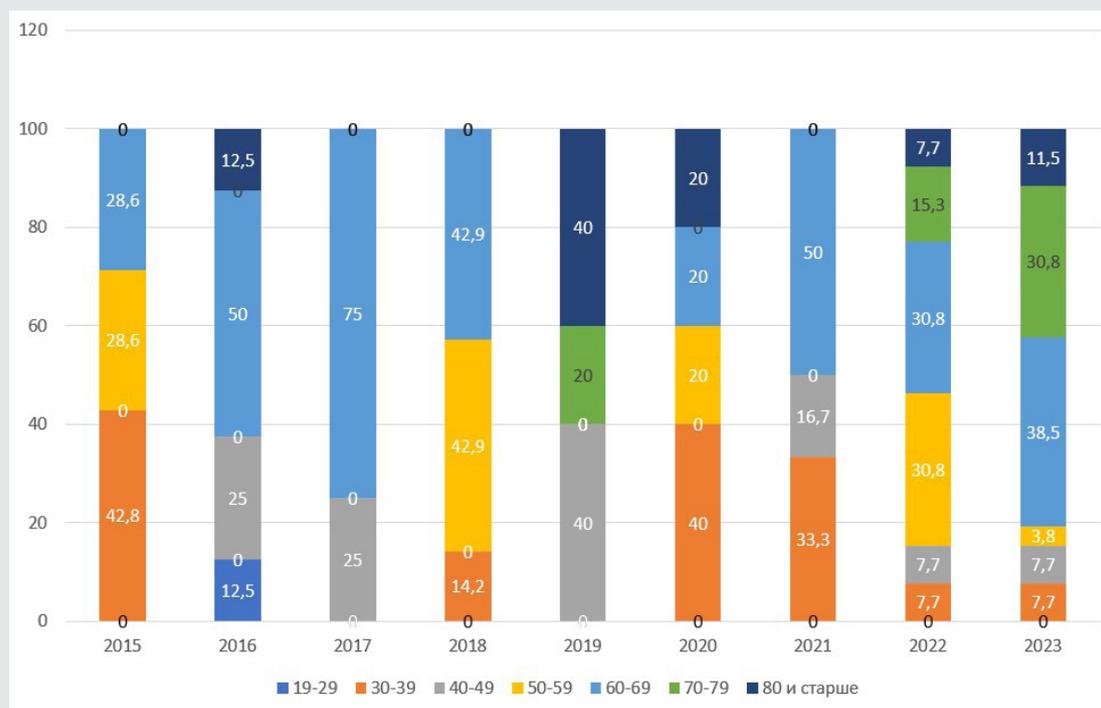


Рис. 5. Анализ возрастных когорт пациентов в Республике Марий Эл за 2015–2023 годы, %

бактериозами среди мужчин отмечался рост показателя с 2017 по 2018 г. — с 0 до 1,57, с 2019 по 2020 г. — с 0,31 до 0,63, с 2021 по 2023 г. — с 0,32 до 3,21 на 100 тысяч соответствующего населения. Снижение показателя отмечалось с 2015 по 2017 г. — с 1,25 до 0, с 2018 по 2019 г. — с 1,57 до 0,31, с 2020 по 2021 г. — с 0,63 до 0,32. Максимальное значение показателя было в 2023 г. и составило 3,21, минимальное значение установлено в 2017 г. и составило 0. Наивысший абсолютный прирост отмечался в 2022 г. (1,92), наивысшая в абсолютном значении убыль — в 2019 г. (–1,26). Наивысший темп прироста отмечен в 2022 г. (600%), наивысший темп убыли — в 2017 г. (–100,0%). Таким образом, в когорте мужчин был установлен рост заболеваемости в 2,6 раза ( $p > 0,05$ ) (используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса).

Анализ динамического ряда заболеваемости женщин показал рост с 2015 по 2016 г. — с 0,82 до 1,36, с 2018 по 2019 г. — с 0,55 до 1,10, с 2020 по 2023 г. — с 0,83 до 4,47 на 100 тысяч соответствующего населения. Снижение показателя отмечалось с 2016 по 2018 г. — с 1,36 до 0,55, с 2019 по 2020 г. — с 1,10 до 0,83. Максимальное значение установлено в 2023 г. (4,47), минимальное значение — в 2018 г. (0,55). Наивысший абсолютный прирост отмечен в 2023 г. (2,8), наивысшая в абсолютном значении убыль — в 2018 г. (–0,54). Наивысший темп прироста отмечался в 2023 г. (167,7%), наивысший темп убыли — в 2018 г. (–49,5%). Таким образом, в когорте женщин был установлен рост заболеваемости в 5,5 раза ( $p > 0,05$ ) (используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса) (рис. 4).

При анализе возрастных групп пациентов за 2015–2023 гг. было установлено преобладание когорты 60–69 лет ( $n=30$ , 37,3%). На группы 30–39 лет, 50–59 лет и 70–79 лет приходилось по 13,6% ( $n=11$ ), 40–49 лет — 11,1% ( $n=9$ ), 80 лет и старше — 9,9% ( $n=8$ ). В когорте 19–29 лет был установлен 1 пациент (1,2%) (рис. 5). При сравнении возрастных когорт в зависимости от года выделения были выявлены статистически значимые

различия ( $p=0,04$ ) (используемый метод:  $\chi^2$  Пирсона). Связь года выделения и когорты была средней ( $V$  Крамера=0,37). Был установлен рост возраста установления диагноза Me [IQR] в 1,2 раза (2015 г. — 55,00 [34,00; 61,50]; 2023 г. — 68,50 [61,50; 74,75]), статистически значимые различия не обнаружены ( $p > 0,05$ ) (используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса).

Нами были рассчитаны показатели заболеваемости микобактериозами в Республике Марий Эл по возрастным группам за исследуемый период. Было установлено, что в когорте 19–29 лет за весь период зафиксирован 1 случай (1,0 на 100 тысяч соответствующего населения) микобактериальной инфекции в 2016 г. В группе 30–39 лет показатель снизился на 32,1% (2015 г. — 2,8; 2023 г. — 1,9). В когорте 40–49 лет отмечается снижение заболеваемости на 8,7% (2015 г. — 2,3; 2023 г. — 2,1). Среди пациентов 50–59 лет показатель снизился на 33,3% (2015 г. — 1,8; 2023 г. — 1,2). В когорте 60–69 лет отмечается рост заболеваемости в 4 раза (2015 г. — 2,5; 2023 г. — 9,9). В группе 70–79 лет с 2015 по 2018 г., а также в 2020 и 2021 гг. случаев микобактериозов не установлено, однако стоит отметить рост заболеваемости в 6 раз за период 2019–2023 гг. В когорте лиц 80 лет и старше установлен рост показателя в 3,2 раза за 2016–2023 гг. (2015 г. — 0; 2016 г. — 5,1; 2023 г. — 16,0) (рис. 6). При анализе заболеваемости в возрастных группах нами не было установлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) (используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса).

При оценке средних многолетних уровней заболеваемости по муниципальным образованиям были определены «территории риска» (превышение средних республиканских показателей заболеваемости). К таким территориям мы отнесли муниципальные районы Волжский (1,54 на 100 тысяч соответствующего населения), Звениговский (1,36), Куженерский (1,79), Параньгинский (1,62), Советский (2,42), Юринский (1,86) и г. Йошкар-Олу (1,75) (рис. 7).

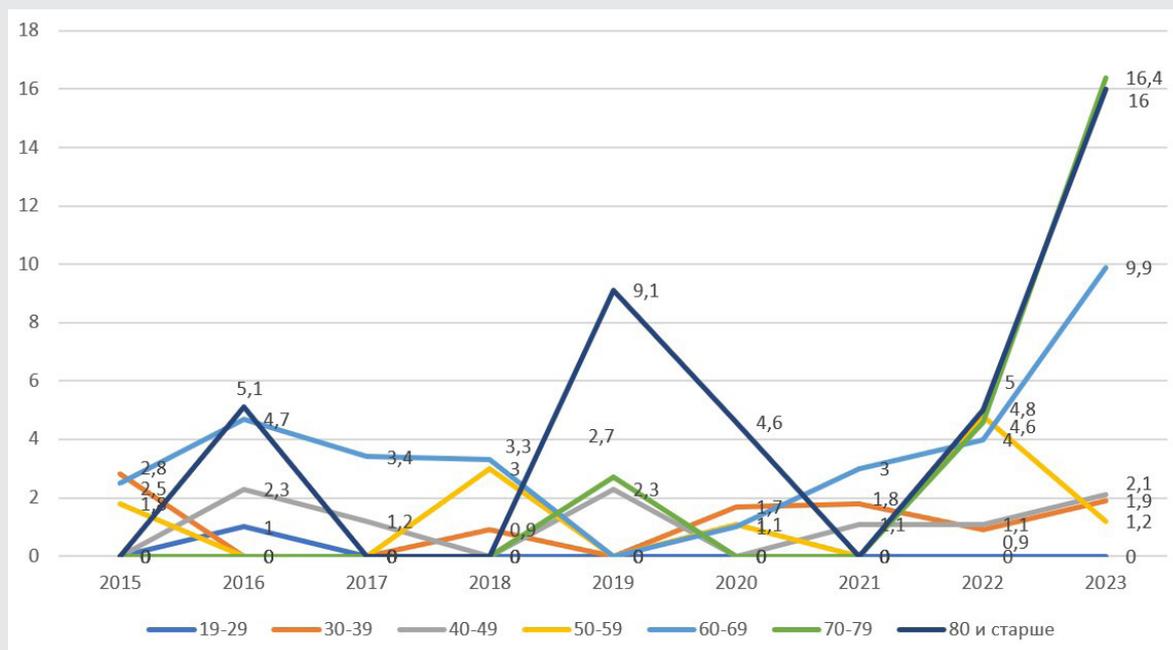


Рис. 6. Заболеваемость микобактериозами по возрастным группам в Республике Марий Эл за 2015–2023 годы, на 100 тысяч соответствующего населения

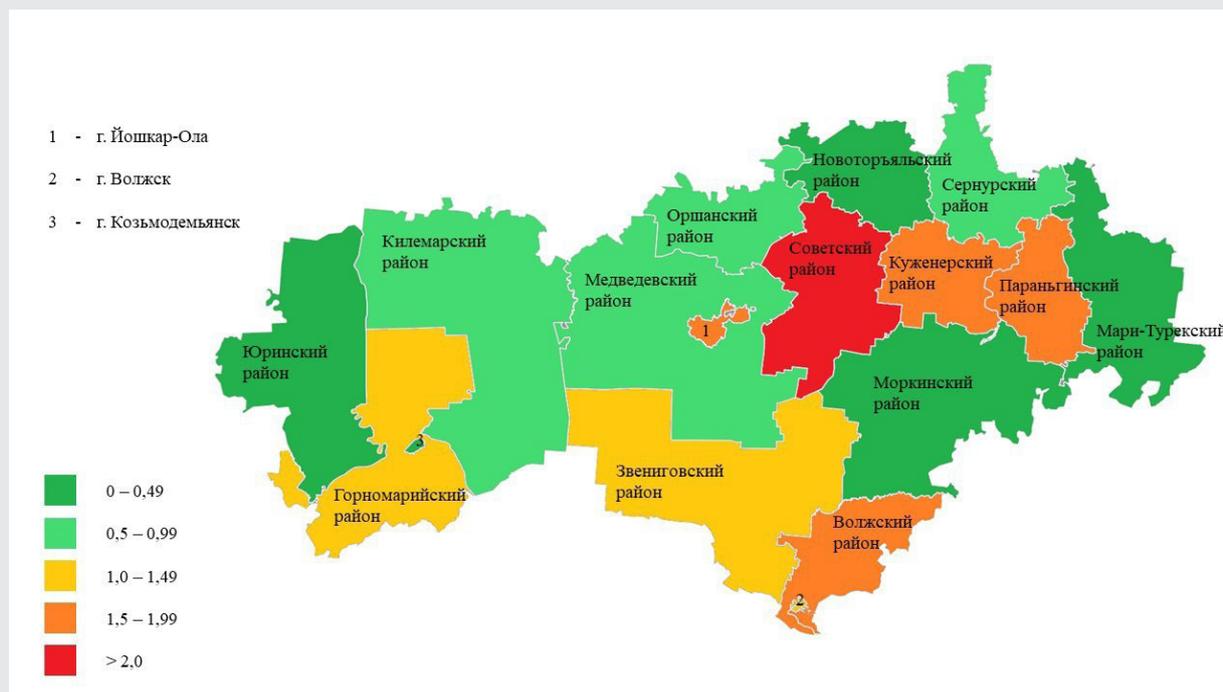


Рис. 7. Среднегодовое уровни заболеваемости микобактериозами в разрезе муниципальных образований Республики Марий Эл за 2015–2023 годы, на 100 тысяч соответствующего населения

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное ранее исследование по изучению клинико-эпидемиологических особенностей микобактериозов в РМЭ и Владимирской области (ВО), содержащее оценку заболеваемости в регионах, показало, что уровень заболеваемости в РМЭ в 2015 и 2016 гг. составлял 1,02 и 1,75 на 100 тысяч населения, во ВО — 0,5 и 0,28 на 100 тысяч населения соответственно [9]. Полученные нами результаты по РМЭ сходятся в 2015 г., но отличаются по показателю 2016 г., что может указывать на уточнение данных, составляющих формулы расчета заболеваемости (внедрение лабораторной диагностики НТМБ произошло в 2015 г., что могло сказаться на этапе уточнения диагноза в 2016 г.). При сравнении полученных нами фактических значений с ВО установлено, что в РМЭ в 2015 г. показатель был выше в 2 раза, в 2016 г. — в 4 раза.

При анализе зарубежных публикаций было установлено следующее. В Японии заболеваемость микобактериозом в 2014 г. составила 14,7 случая на 100 тысяч населения [10].

Исследование, проведенное в Южной Корее в 2009–2015 гг., показало рост заболеваемости с 12,5 до 33,9 у мужчин и с 10,4 до 51,1 у женщин на 100 тысяч соответствующего населения [11].

Ряд исследований позволил установить рост заболеваемости микобактериозами в Дании с 0,58 в 1997 г. до 1,5 в 2008 г., в Тайвани — с 2,7 до 10,2 за период 2000–2008 гг., в Англии — с 0,9 в 1995 г. до 2,9 в 2006 г. на 100 тысяч населения [12, 13, 14].

В Словакии за 2016–2021 гг. уровень заболеваемости микобактериозами колебался от 0,88 до 1,43 на 100 тысяч населения. Наибольшее количество пациентов с данным диагнозом приходилось на группу старше 65 лет (58,7%), с небольшим преобладанием женщин (50,5%). Среди женщин средний возраст установления диагноза (64,5 года) был выше, чем среди мужчин (58 лет) [15]. Также имеются исследования, которые указывают на риск развития микобактериозов среди женщин старше 45–50 лет [16, 17, 18].

Проведенное исследование в Соединенных Штатах Америки среди пациентов в возрасте 65 лет и старше с 2010 по 2019 г. выявило среднемноголетний уровень заболеваемости 20,1 на 100 тысяч населения с тенденцией к росту показателя [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило определить тенденцию к росту заболеваемости микобактериозами, преобладание женщин и городских жителей. По причине отсутствия федерального статистического наблюдения за данной инфекцией наша работа может помочь в понимании эпидемиологических особенностей микобактериозов.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

**Конфликта интересов** не отмечено.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Анисимова А.И., Павлова М.В., Арчакова Л.И., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Гаврилов П.В., Соколов Е.Г. Микобактериозы легких: сложности диагностики и лечения (обзор литературы). *Медицинский альянс* 2020; 8(1): 25–31, <https://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-1-25-31>. Anisimova A.I., Pavlova M.V., Archakova L.I., Sapozhnikova N.V., Chernokhaeva I.V., Gavrilov P.V., Sokolovich E.G. Mycobacteriosis of the lungs: the difficulties of diagnosis and treatment (literature review). *Meditinskiy al'yans* 2020; 8(1): 25–31, <https://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-1-25-31>.
2. Амансахедов Р.Б., Дмитриева Л.И., Смирнова Т.Г., Егорова А.Д., Эргешов А.Э. Рентгеносемиотика различных форм нетуберкулезных микобактериозов легких. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2022; 103(1–3): 30–37, <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-1-3-30-37>. Amansakhedov R.B., Dmitrieva L.I., Smirnova T.G., Egorova A.D., Ergeshov A.E. Radiological semiotics of different types of nontuberculous pulmonary mycobacterioses. *Vestnik rentgenologii i radiologii* 2022; 103(1–3): 30–37, <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-1-3-30-37>.
3. Богуш Л.С., Слизень В.В., Давидовская Е.И., Иванова А.Л., Николенко Е.Н., Суркова Л.К. Нетуберкулезные микобактерии: проблема лекарственной резистентности

в лечении пациентов с микобактериозом легких. *Клиническая инфектология и паразитология* 2024; 13(2): 156–163, <https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.2.043>. Bohush L.S., Slizen V.V., Davidovskaya E.I., Ivanova A.L., Nikolenko E.N., Surkova L.K. Non-tuberculous mycobacteria: the problem of drug resistance in the treatment of patients with pulmonary mycobacteriosis. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya* 2024; 13(2): 156–163, <https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.2.043>.

4. Богуш Л.С., Скрыгина Е.М., Давидовская Е.И., Суркова Л.К., Дюсьмикеева М.И., Яцкевич Н.В., Стринович А.Л., Кривошеева Ж.И., Якубеня О.Н. Опыт применения дифференцированных схем лечения пациентов с микобактериозом легких. *Рецент* 2022; 25(5): 608–617, <https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.5.005>. Bohush L.S., Skrahina E.M., Davidovskaya E.I., Surkova L.K., Dziusmikeyeva M.I., Yatskevich N.V., Strynovich A.L., Krivosheeva Zh.I., Yakubeny O.N. Experience in the use of differentiated treatment regimens for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Retsept* 2022; 25(5): 608–617, <https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.5.005>.

5. Li X., Sun D., Liang C., Gu W. Characterization of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and pulmonary tuberculosis in patients with AFB smear-positive sputum: a retrospective comparative study. *Heliyon* 2024; 10(5): e37434, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37434>.

6. Chin K., Sarmiento M., Nadine A., Norazmi M.N., Acosta A. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections: current state and future management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39(5): 799–826, <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03771-0>.

7. Буйневич И.В., Рузанов Д.Ю., Золотухина Л.В., Бондаренко В.Н., Майсеенко В.И., Журавлева Н.Ю. Распространенность нетуберкулезных микобактерий в Гомельской области. *Проблемы здоровья и экологии* 2020; 2: 78–84, <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-2-11>. Bujnevich I.V., Ruzanov D.Yu., Zolotuhina L.V., Bondarenko V.N., Majseenko V.I., Zhuravleva N.Yu. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in Gomel region. *Problemy zdorov'ya i jekologii* 2020; 2: 78–84, <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-2-11>.

8. Jeon D. Infection source and epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019; 82(2): 94–101, <https://doi.org/10.4046/trd.2018.0026>.

9. Белобородова Е.Н., Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю., Гизатуллина Ф.Б., Волченков Г.В., Фесенко О.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика микобактериоза в двух субъектах Российской Федерации. *Инфекционные болезни* 2020; 18(1): 35–42, <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-1-35-42>. Beloborodova E.N., Zimina V.N., Degtyareva S.Yu., Gizatullina F.B., Volchenkov G.V., Fesenko O.V. A clinical-epidemiological characteristic of mycobacteriosis in two subjects of the Russian Federation. *Infektsionnye bolezni* 2020; 18(1): 35–42, <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-1-35-42>.

10. Izumi K., Morimoto K., Hasegawa N., Uchimura K., Kawatsu L., Ato M., Mitarai S. Epidemiology of adults and children treated for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Japan. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16(3): 341–347, <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201806-366OC>.

11. Park D.-I., Kang S., Choi S. Evaluating the prevalence and incidence of bronchiectasis and nontuberculous mycobacteria in South Korea using the nationwide population data. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(17): 9029, <https://doi.org/10.3390/ijerph18179029>.

12. Andréjak C., Thomsen V.O., Johansen I.S., Riis A., Benfield T.L., Duhaut P., Sorensen H.T., Lescure F.X., Thomsen R.W. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Respir Crit Care Med* 2010; 181(5): 514–521, <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0778OC>.

13. Lai C.C., Tan C.K., Chou C.H., Hsu H.L., Liao C.H., Huang Y.T., Yang P.C., Luh K.T., Hsueh P.R. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000–2008. *Emerg Infect Dis* 2010; 16(2): 294–296, <https://doi.org/10.3201/eid1602.090675>.

14. Moore J.E., Kruijshaar M.E., Ormerod L.P., Drobniowski F., Abubakar I. Increasing number of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995–2006. *BMC Public Health* 2010; 10: 612, <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-612>.

15. Dohál M., Porvazník I., Krivošová M., Solovic I., Mokry J. Epidemiology of non-tuberculous mycobacterial diseases in Slovakia during the years 2016–2021. *Respir Physiol Neurobiol* 2023; 314: 104090, <https://doi.org/10.1016/j.resp.2023.104090>.

16. Furuuchi K., Morimoto K., Yoshiyama T., Tanaka Y., Fujiwara K., Okumura M., Izumi K., Shiraiishi Y., Mitarai S., Ogata H., Kurashima A., Yoshimori K., Ohta K., Goto H., Sasaki Y.

Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan. *Respir Med* 2019; 152: 74–80, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.05.001>.

17. Kartalija M., Ovrutsky A.R., Bryan C.L., Pott G.B., Fantuzzi G., Thomas J., Strand M.J., Bai X., Ramamoorthy P., Rothman M.S., Nagabhushanam V., McDermott M., Levin A.R., Frazer-Abel A., Giclas P.C., Korner J., Iseman M.D., Shapiro L., Chan E.D. Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(2): 197–205, <https://doi.org/10.1164/rccm.201206-10350C>.

18. Rocha D., Felgueiras O., Duarte R. Can environmental determinants explain Nontuberculous Mycobacteria geographic incidence? *Pulmonology* 2020; 26(3): 145–150, <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.12.003>.

19. Bents S.J., Mercaldo R.A., Powell C., Henkle E., Marras T.K., Prevots D.R. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM PD) incidence trends in the United States, 2010–2019. *BMC Infect Dis* 2024; 24(1): 1094, <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09965-y>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**И.В. Петров**, к.м.н., доцент кафедры фундаментальной медицины Медицинского института ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола;

**М.А. Пятяшина**, д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии и дезинфектологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская

медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань;

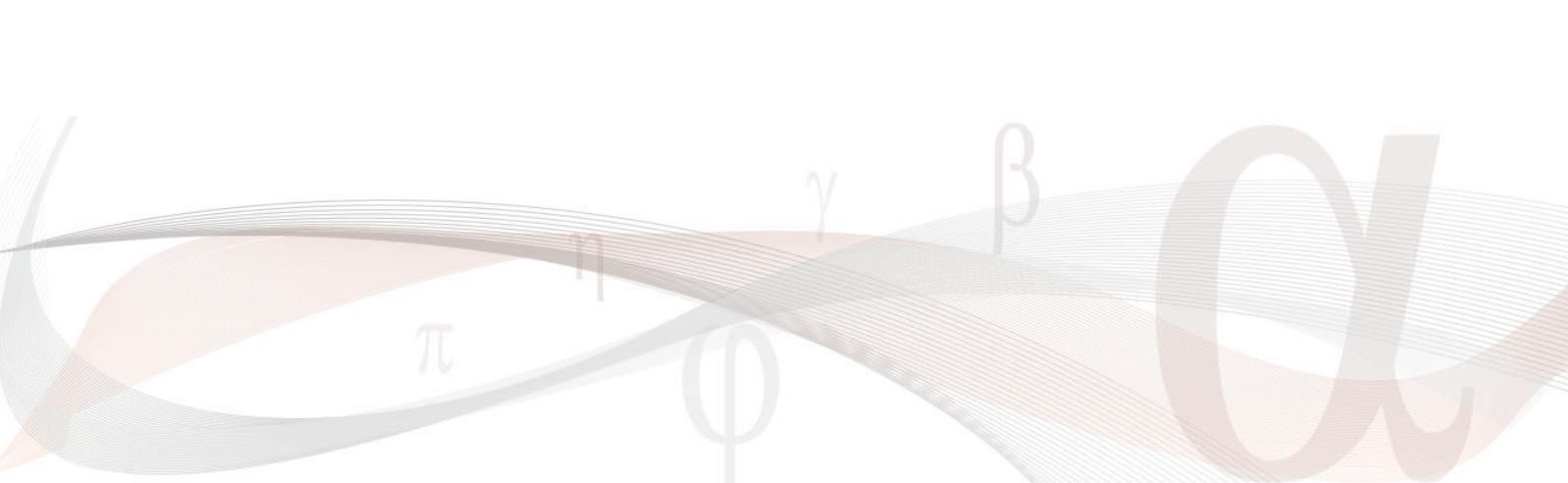
**Н.Г. Соколова**, главный врач ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», главный внештатный специалист-фтизиатр Министерства здравоохранения Республики Марий Эл, Йошкар-Ола;

**Л.В. Петрова**, к.м.н., зав. бактериологической лабораторией ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», доцент кафедры биохимии, клеточной биологии и микробиологии Института естественных наук и фармации ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола;

**А.А. Альмухаметов**, ассистент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; ассистент кафедры безопасности медицинской деятельности и оценки технологий здравоохранения Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань;

**Ф.С. Петрова**, врач-бактериолог бактериологической лаборатории ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», старший преподаватель кафедры фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола.

**Для контактов:** Петров Илья Владимирович, e-mail: [ilia.v.petrov@mail.ru](mailto:ilia.v.petrov@mail.ru)



## **ОЦЕНКА ТЕКУЩЕЙ И ПЕРСПЕКТИВНОЙ ПОТРЕБНОСТИ В КАДРАХ С ВЫСШИМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

УДК 331.108.2-057.4:615

3.4.3 — организация фармацевтического дела

Поступила 15.01.2025

**Т.М. Литвинова**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

В Российской Федерации (РФ) в связи с ростом количества аптечных организаций и развитием отечественной фармацевтической промышленности растет потребность в кадрах с высшим профессиональным образованием.

**Цель исследования** — оценить текущую и среднесрочную потребность в кадрах путем изучения научных публикаций, проведения опросов работодателей и сравнения с развитыми странами.

В найденных научных публикациях исследуемый вопрос освещен слабо. Опросы руководителей аптечных организаций и производителей лекарственных средств показали, что в большинстве из них (более 80%) наблюдается дефицит специалистов с высшим фармацевтическим образованием. Почти 60% работодателей отметили, что данный дефицит будет только нарастать в среднесрочной перспективе. Международные сравнения косвенно подтверждают нехватку фармацевтических кадров с высшим образованием в РФ по сравнению с развитыми странами. С учетом полученных данных и определенных допущений рассчитан дефицит кадров с высшим профильным образованием на фармацевтическом производстве — от 3,2 тыс. (20%) до 16 тыс. человек (100%).

**Ключевые слова:** фармацевтические кадры; провизоры; фармацевты.

## THE ASSESSMENT OF CURRENT AND FUTURE DEMAND FOR SPECIALISTS WITH HIGHER PHARMACEUTICAL EDUCATION IN THE RUSSIAN FEDERATION

T.M. Litvinova

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow

In the Russian Federation (RF), there is a growing demand for specialists with higher professional education due to the growth in the number of pharmacy organizations and the development of the domestic pharmaceutical industry. The aim of the study is to assess the current and medium-term demand for the specialists by reviewing scientific publications, conducting employer surveys, and comparing with developed countries. The research topic is poorly covered in the available scientific literature. The surveys of the leaders of pharmacy organizations and pharmaceutical manufacturers revealed that the majority of them (over 80%) face a shortage of specialists with higher pharmaceutical education. Almost 60% of employers noted that this shortage is expected to increase in the medium term. Some international comparisons indirectly confirm the lack of pharmaceutical professionals with higher education in the RF compared to developed countries. Based on the obtained data and certain assumptions, the deficit of personnel with higher specialized education in pharmaceutical production is estimated to range from 3,200 (20%) to 16,000 people (100%).

**Key words:** pharmaceutical staff; pharmacists; chemists.

### ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день для Российской Федерации (РФ) остается актуальным вопрос обеспеченности фармацевтическими кадрами [1]. Это связано как с растущими потребностями аптечных организаций в провизорах и фармацевтах в силу ежегодного роста точек продаж лекарственных средств (ЛС), так и с развитием отечественной фармацевтической промышленности. Эксперты по анализу вакансий всех видов специалистов для фармпроизводств считают, что в 2022 г. спрос на них составлял 3 тыс. чел., а к 2026 г. он вырастет

на 25–30%, т.е. дефицит составит порядка 16 тыс. специалистов.

В настоящей статье поставлена цель объективно оценить потребность в кадрах с высшим фармацевтическим образованием (ВФО) в РФ путем изучения научных публикаций по этому вопросу за последние 10 лет, сравнения имеющейся потребности с установленными нормативами, проведения анкетирования работодателей, а также сравнения текущей обеспеченности кадрами в РФ и развитых странах.

В работе использованы следующие опреде-

ления терминов и понятий касательно должностей фармацевтических работников. Согласно п. 14 ст. 2 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» «фармацевтический работник — физическое лицо, которое имеет фармацевтическое образование, работает в фармацевтической организации и в трудовые обязанности которого входят оптовая торговля лекарственными средствами, их хранение, перевозка и (или) розничная торговля лекарственными препаратами для медицинского применения, их изготовление, отпуск, хранение и перевозка» [2]. Соответственно, фармацевтические кадры — это работники как с высшим (провизоры), так и средним (фармацевты) фармацевтическим образованием [3].

За рубежом, согласно определению ВОЗ, фармацевтическим работником (pharmacist) считается только специалист, имеющий высшее фармацевтическое образование, вне зависимости от места работы (аптека, больница, регуляторный орган, производство лекарственных препаратов), а работников со средним профессиональным образованием называют фармацевтами-техниками, или pharmacist-technician. В большинстве развитых стран, если фармацевт работает в фармацевтической индустрии, а не в аптечной организации, он называется «промышленный/индустриальный фармацевт» (industrial pharmacist), в лечебном учреждении — госпитальный фармацевт (hospital pharmacist). В РФ функции зарубежных госпитальных фармацевтов, как правило, выполняют клинические фармакологи — специалисты с высшим медицинским образованием.

**Цель исследования** — оценить потребность в кадрах с высшим фармацевтическим образованием в Российской Федерации.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ нормативных документов и научных публикаций по вопросам обеспеченности и потребности в кадрах с ВФО в РФ

за последние 10 лет. Поиск производился в Российской научной электронной библиотеке, интегрированной с Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), в Центральной научной медицинской библиотеке, а также в научной электронной библиотеке «КиберЛенинка». Проведен социологический опрос работодателей фармацевтической отрасли (аптечных организаций и организаций-производителей ЛС) по вопросам обеспеченности кадрами и удовлетворенности уровнем их квалификации. Проанализированы результаты анкетирования руководства аптечных организаций и организаций-производителей ЛС (далее — руководители фармпроизводств). Вопросы анкеты касались оценки текущего дефицита работников различных специализаций, перспективной оценки потребности в кадрах, уровня компетенций выпускников. Анкеты для аптечных организаций включали 12 вопросов, для фармпроизводителей — 16. Обработка проводилась в MS Excel.

Респонденты для анкетирования аптечных организаций были выбраны из 12 регионов 6 федеральных округов РФ. Всего в опросе приняли участие 61 человек, в том числе респонденты из городов с высоким уровнем доходов населения (Москва, Санкт-Петербург); регионов со средним уровнем доходов населения (Курская, Новосибирская, Саратовская области, Краснодарский, Пермский и Ставропольский края, Республика Татарстан); региона с невысокими доходами населения (Орловская область); а также регионов с высокой долей населения, проживающего в малых городах и сельской местности (Московская и Ленинградская области). Большая доля опрошенных была из Москвы и Московской области (46%) и Пермского края (32%).

В анкетировании руководителей фармпроизводств приняли участие 52 респондента из 7 городов (Москва, Санкт-Петербург, Казань, Владимир, Челябинск, Калуга и Рыбинск). Это составляет почти 10% от всех 544 предприятий, имеющих лицензии на производство лекарственных средств

согласно стратегии «Фарма-2030» (утв. распоряжением Правительства РФ от 07.06.2023 № 1495-р). Выбор регионов был обусловлен концентрацией фармпроизводителей в них, причем в опросе приняли участие как крупные, так и небольшие предприятия. Большая доля респондентов была из Москвы и Московской области (75%). Среди опрошенных преимущественно были руководители фармацевтических предприятий (53%) и сотрудники кадровых служб (44%).

При проведении социологического опроса наблюдалась высокая согласованность ответов, 90% респондентов из аптечных организаций и фармпроизводств отметили дефицит кадров, что снижает предельную ошибку выборки. Аналогично совпали ответы по выраженности дефицита кадров с ВФО на фармпроизводствах, на дефицит (от 10 до 25% и более от имеющейся численности) указали 75% респондентов.

Для аптечных организаций выборка (61 респондент) может быть распространена на генеральную совокупность, поскольку в ней было 50% аптек, принадлежащих аптечным сетям. В РФ этим сетям принадлежит 60% аптечных организаций. Тенденции по дефициту кадров в аптечных сетях близкие, соответственно выборка отражает высокую долю респондентов из генеральной совокупности. *Для справки: согласно данным Росстата, в 2022 г. было 48 тыс. аптечных учреждений (аптек, без аптечных киосков и пунктов).*

По результатам опросов респондентов из фармацевтических организаций предельная ошибка выборки для доли признака (90%) составляет 8% (доверительный уровень — 95%), а доверительный интервал, соответственно, находится в пределах диапазона (82%; 98%).

Проведено сравнение обеспеченности практикующими фармацевтическими работниками с высшим образованием в РФ и развитых странах, по данным ВОЗ и Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР). В эти данные включались фармацевты с ВФО (pharmacist), имеющие лицензию и практикующие в аптечных орга-

низациях, независимо от места их нахождения: отдельно расположенные (community) или больничные (hospital). Эти специалисты готовят, отпускают или продают лекарственные препараты (ЛП) для пациентов (покупателей), а также консультируют их. В их число не вошли специалисты, занятые в производстве ЛС, администрации и научных исследованиях, т.е. те, кто прямо не контактирует с пациентами (покупателями).

Количественно оценили дефицит работников с ВФО в организациях — производителях ЛС. Расчеты сделаны на основе результатов, полученных в ходе исследования. Сначала было рассчитано число всех фармацевтических работников с высшим и средним образованием в РФ. Установив долю работников с фармацевтическим образованием, занятых на производстве, по РФ, а из них долю работников с ВФО (известную из исследований по Санкт-Петербургу), получили общее количество кадров с ВФО на фармпроизводствах в РФ. Далее, опираясь на данные социологического исследования, определено среднее значение дефицита кадров с ВФО на фармпроизводствах. И затем по разнице обеспеченности работниками с ВФО в РФ и развитых странах было оценено, какое количество работников с ВФО потребовалось бы в РФ на производстве, если бы фармпромышленность в нашей стране соответствовала по мощности этим странам.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Анализ научных публикаций по теме: оценка потребности в работниках с высшим фармацевтическим образованием в РФ**

## Нормативные документы

Сначала был проведен поиск нормативных документов, касающихся нормирования труда и обеспеченности специалистами с ВФО для фармацевтической отрасли. В советское время этот вопрос для лечебных учреждений регулировал приказ Минздрава СССР от 06.06.1979 № 600 «О штатных нормативах...», который сегодня

считается недействующим [4]. В 1994 г. на смену этому приказу появилось письмо Минздравмедпрома РФ от 15.07.1994 № 31-6/107-6 «О направлении методических рекомендаций по нормированию труда работников аптек лечебно-профилактических учреждений». В документе приводится рекомендуемое число должностей руководителей аптек и других специалистов в зависимости от группы аптеки. Показатели и порядок отнесения аптек к группам (I–V) определяются на основе количества отпускаемых лекарственных средств и изделий медицинского назначения (ИМН) в условных производственных единицах за год (I группа — 300 тыс. и более; II — от 201 тыс. до 300 тыс.; III — от 101 тыс. до 200 тыс.; IV — от 51 тыс. до 100 тыс.; V — до 50 тыс. ед.). Должность заведующего аптекой устанавливается в каждой аптеке, а заместителя заведующего аптекой — только в аптеках I–IV групп. Провизора по информационной работе рекомендуется вводить в аптеках, обслуживающих многопрофильные больницы. В аптеках I–II групп, в которых может быть организован производственный отдел и отдел готовых ЛС, должность заведующего и заместителя необходимо устанавливать в каждом отделе. При определении количества должностей провизоров и фармацевтов необходимо исходить из того, что сотрудник должен выполнить за год 11,3 тыс. производственных единиц, а в районах Крайнего Севера и местностях, приравненных к ним, от 10,5 до 10,7 тыс. ед. Общее количество должностей рассчитывается делением планируемого годового количества производственных единиц на годовую нагрузку одной должности по соответствующим коэффициентам для провизоров и фармацевтов.

Вопрос о потребности в провизорах и фармацевтах упирается не только в расчеты штатной численности персонала отдельных аптечных организаций, но и в регулирование государством количества и распределения аптек в населенных пунктах. Сегодня большинство отдельно стоящих аптек на-

ходится в частной собственности, и их количество регулируется не государством, как в советское время, а рыночными отношениями. В этой связи оценка дефицита или профицита провизоров в аптечных организациях упирается в решение вопроса, сколько всего должно быть аптечных организаций в РФ. Отметим, что в советское время действовал приказ Минздрава СССР от 27.07.1978 № 705 «О нормативах развития и принципах размещения аптек». Для расчета числа исполнителей по должностям полученное общее число работников по каждому виду работ умножается на соответствующий коэффициент, например, для должности провизора для работы с готовыми ЛС и ИМН он составляет 0,67, а при изготовлении и расфасовке — от 0,07 до 0,30. Аптеки, согласно данному документу, относились к материально-технической базе здравоохранения, а также приводились нормативы обеспеченности ими и фармацевтическими должностями в расчете на число жителей, как для сельских, так и для городских условий.

Количество производителей ЛС также не регулируется государством и зависит от рыночных отношений. Упоминание кадровой обеспеченности на фармпроизводстве встречается только в Правилах производства лекарственных средств (раздел «Персонал» части 1), а также в постановлении Правительства РФ от 06.07.2012 № 686 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств» [5], но не содержит каких-либо нормативы.

### Публикации по обеспеченности фармацевтическими кадрами

Все работы по оценке дефицита или профицита фармацевтических кадров выполнены на уровне федеральных округов или отдельных субъектов РФ, что не позволяет оценить обеспеченность ими в РФ в целом. Последние количественные данные по РФ относятся к началу 2000-х годов (т.е. 25-летней давности) и опубликованы на сайте Большой российской энциклопедии (БРЭ, редакция медицины и фармакологии). Там указано, что в РФ всего

фармацевтических работников 150 тыс. чел., из них 63% (95 тыс.) — фармацевты и 37% (55 тыс.) — провизоры. Соответственно, обеспеченность специалистами, имеющими ВФО и квалификацию «провизор», составляла 3,8 на 10 тыс. населения. Информация по обеспеченности специалистами с ВФО также представлена в базе данных ВОЗ, согласно которой в период с 2015 по 2021 г. в РФ этот показатель составлял 3,7–3,9 на 10 тыс. населения, или около 57 тыс. специалистов, что совпадает со значениями, указанными в БРЭ. Следует отметить, что за 2000 г. ВОЗ дает другие, отличные от данных БРЭ, значения обеспеченности работниками с ВФО — 5,8 на 10 тыс. населения, что соответствует 85 тыс. этих специалистов. В данном исследовании для дальнейших расчетов мы приняли значение практикующих работников с ВФО в РФ равным 57 тыс. (по базе данных ВОЗ).

Вопрос оценки дефицита кадров различного профиля для фармпроизводств частично освещен в стратегии «Фарма-2020» (утв. приказом Минпромторга России от 23.10.2009 № 965) [6]. Там указывается, что среднесписочная численность работников предприятий фармацевтической отрасли в 2010 г. составляла 65 тыс. чел., включая профильных и непрофильных специалистов, а дефицит квалифицированных кадров оценивался в 10%. Этот вопрос освещается также в статьях И.А. Наркевича с соавт. (2011 г., 2013 г.) [7, 8], где на основании данных Росстата приводится количество работников в фармацевтической промышленности РФ — 40 тыс. чел., из них профильных специалистов — 20 тыс. На основании опросов работодателей и перспектив развития фармрынка авторы определили, что дефицит специалистов с высшим и средним профильным образованием для фармпромышленности может составлять в период 2011–2020 гг. около 20–25 тыс. чел. В стратегии «Фарма-2030» указано, что среднесписочная численность работников организаций, занятых в производстве фармацевтической продукции, по итогам 2021 г. составила порядка 96,4 тыс. чел. (прирост пока-

зателя к 2010 г. 36%), при этом точных показателей по численности и потребности в кадрах с ВФО не приводится.

В будущем достоверным источником информации по количеству фармацевтических кадров в РФ может стать Федеральный регистр медицинских и фармацевтических работников, в который, согласно приказу Минздрава РФ от 28.10.2022 № 708н «Об утверждении порядка ведения персонализированного учета лиц, участвующих в осуществлении медицинской деятельности и фармацевтической деятельности, лиц, обучающихся по образовательным программам среднего профессионального и высшего медицинского образования, образовательным программам среднего профессионального и высшего фармацевтического образования», уполномоченные лица (образовательные организации и работодатели) обязаны вносить данные о своих сотрудниках, в том числе о прохождении ими аккредитации. По мнению экспертов, точный регистр фармработников отрасль получит только к концу 2025 г., когда все сертификаты специалистов будут заменены на свидетельства об аккредитации.

Н.П. Муратова в своей работе (2014 г.) говорит, что в советское время рекомендуемое соотношение количества провизоров к количеству фармацевтов для аптек было 1:2 (т.е. на 1 провизора должно приходиться 2 фармацевта) [9]. В этой же работе указано, что в Свердловской области при относительно благополучном соотношении количества провизоров к количеству фармацевтов (1:2) почти в трети муниципальных образований (МО) это соотношение было ниже, а в некоторых из них вообще отсутствовали работники с ВФО. Также автор отмечает, что 2/3 МО испытывают потребность в фармацевтических специалистах [10]. В работе Ю.Г. Ильиной с соавт. (2016 г.) на примере Санкт-Петербурга выявлено, что соотношение специалистов с высшим и средним профессиональным образованием составляет около 1:1 [11], что объяснимо высокой концентрацией фармацевтических производств в этом городе. Согласно данным от-

чета Международной фармацевтической организации (International Pharmaceutical Federation, FIP) аналогичное соотношение в странах ЕС в 2012 г. составляло 1,3 к 1 (57% и 43%) [12].

В работе И.К. Петрухиной и Р.Н. Ягудиной (2018 г.) приводится соотношение провизоров и фармацевтов в аптечных организациях Приволжского федерального округа (ПФО) — 1:1,6 [13]. На основании анализа возрастной структуры фармацевтических работников (около половины из которых старше 50 лет) авторы делают вывод, что приток кадров не будет покрывать их ускоренный отток, соответственно, в аптечных организациях округа сохранится их дефицит. В статье В.Г. Гандель (2018 г.), опубликованной в газете «Московские аптеки», на примере сравнения соотношения между фармацевтическими кадрами с высшим и средним образованием в разных странах показано, что в странах Северной Америки доля техников со средним фармацевтическим образованием (фармацевтов) составляет около 30%, в Европе — около 40%, в Юго-Восточной Азии — более 60% [14]. В исследовании А.С. Немченко с соавт. (2013 г.) показано, что уровень обеспеченности фармацевтическими кадрами с высшим образованием в странах СНГ был в 4 раза ниже, чем в ЕС [15]. При этом в странах ЕС наблюдается стабильная тенденция ежегодного прироста обеспеченности такими специалистами (+5,5%), в отличие от стран СНГ, где она снижается (–3%).

### Публикации по фармацевтическому образованию

Анализ публикаций по фармацевтическому образованию показал, что все они в основном посвящены проблемам подготовки и переподготовки кадров, уровню квалификации выпускников. Так, в работе Е.О. Трофимовой с соавт. (2015 г.) отмечается, что в современной аптечной сети РФ не требуется такая высокая квалификация специалистов, какую они получают в вузе. Автор пишет, что провизор и дальше будет выполнять роль продавца ЛП, не принимая участия в лечении пациентов

наравне с представителями медицинских профессий [16]. Наиболее полно проблемы фармацевтического образования описаны в статье И.А. Наркевича с соавт. [7], среди них можно выделить следующие: ограниченное число образовательных учреждений, недостаточное число выпускаемых специалистов, географическое несоответствие центров развития фармацевтической промышленности и подготовки кадров. Авторы предлагают решать эти проблемы путем интеграции отрасли и системы среднего и высшего профессионального образования, кластерного развития, модернизации образовательных программ с учетом специфических требований представителей фармацевтической отрасли и других мер.

### Публикации, посвященные анкетированию фармацевтических работников и посетителей аптек

В работах М.П. Бабаховой с соавт. (2021 г.) и Е.Е. Чупандиной с соавт. (2018 г.) отмечается, что большинство работников аптечных организаций (провизоры и фармацевты) удовлетворены взаимоотношениями в коллективе (65%), но недовольны материальной оценкой труда [17, 18]. По части потребности в информации установлено, что специалистам, занимающимся отпуском ЛП, не хватает информации о заболеваниях, ЛП, наличии ЛП в других аптеках, что необходимо учитывать при разработке программного обеспечения для них. В работе Э.Д. Абдукахаровой и А.З. Зурдинова (2014 г.) представлен анализ удовлетворенности посетителей аптек [19]. Респонденты отмечают, что часто обращаются за консультацией к фармацевту, особенно при заболеваниях органов дыхания, пищеварения и болевых синдромах, причем более половины опрошенных отмечают важность получения такой консультации. Посетители аптек в целом удовлетворены обслуживанием в аптеках, что отметили около 80% респондентов. Однако 23% респондентов отметили возникающие конфликты с фармацевтами и нарушения профессиональной этики, например отпуск про-



Рис. 1. Результаты ответов руководителей аптечных организаций об уровне дефицита в разрезе должностей

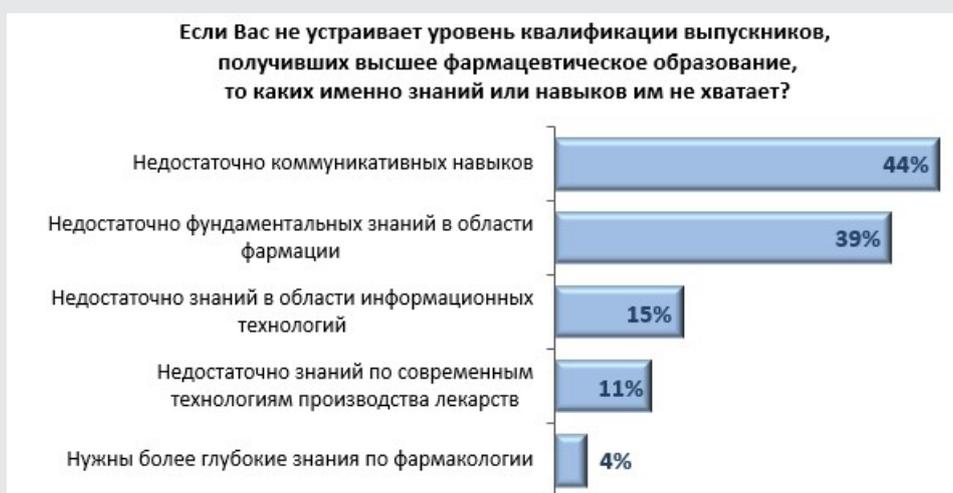


Рис. 2. Результаты ответов руководителей аптечных организаций о видах навыков, которых не хватает выпускникам фармацевтических факультетов и вузов

При ответе на данный вопрос можно было выбрать несколько вариантов.

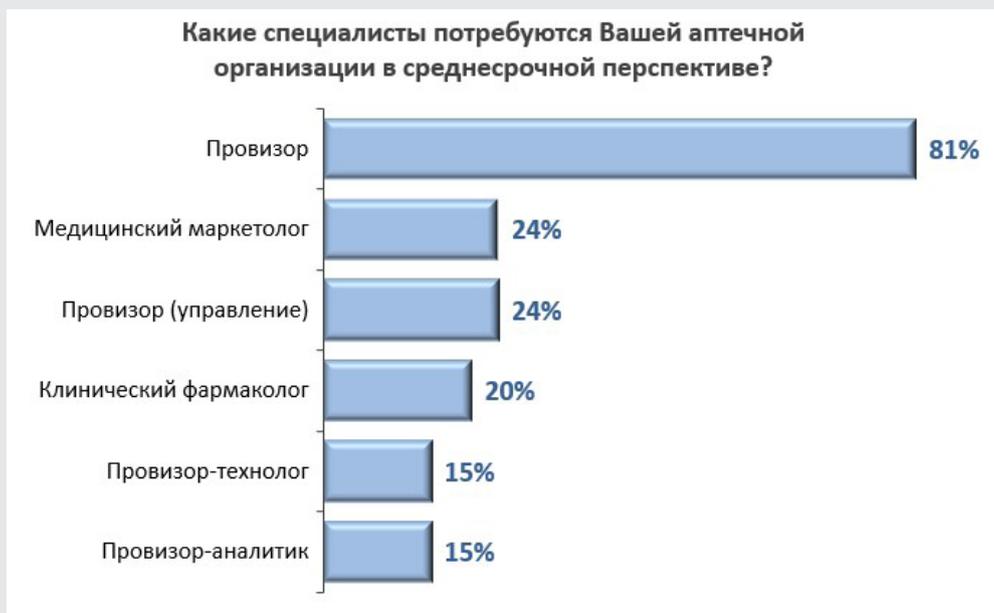


Рис. 3. Результаты ответов руководителей аптечных организаций на вопрос о потребности в кадрах разной специализации в среднесрочной перспективе (5-6 лет)

При ответе на данный вопрос можно было выбрать несколько вариантов.

сроченных ЛП или предложения по покупке дорогостоящих ЛП импортного производства.

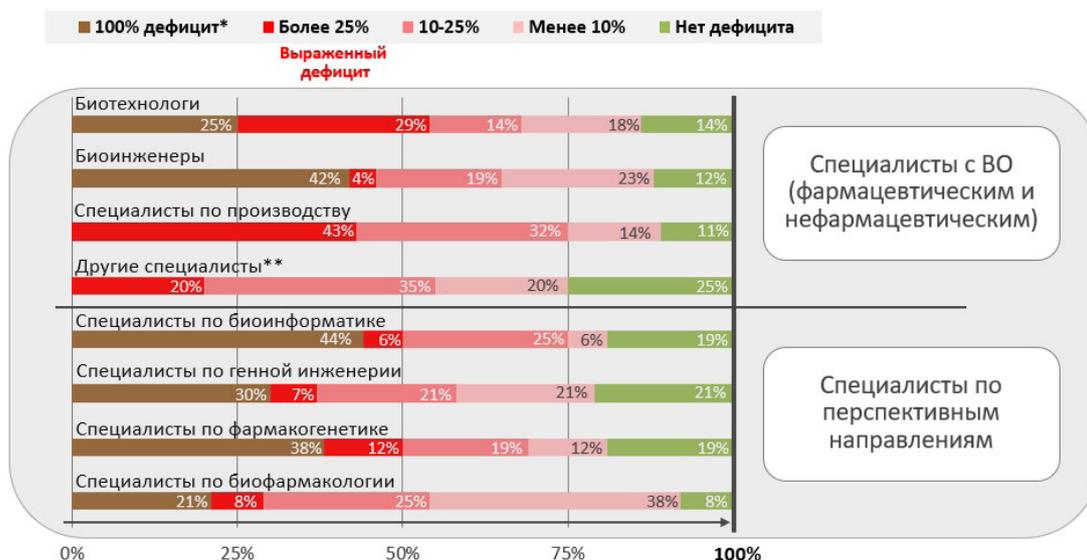
80% опрошенных руководителей аптечных организаций считают, что аптеки испытывают дефицит в кадрах, имеющих ВФО. Далее был изучен уровень дефицита специалистов в разрезе различных должностей (заведующий аптекой, провизор-аналитик, провизор-технолог, провизор). В 5% случаев опрошенные ответили, что в их организациях вообще нет провизоров и заведующих аптекой. Почти 60% респондентов считают, что в их организациях нет потребности в провизорах-аналитиках и провизорах-технологах. Далее ответы руководителей организаций, в которых были изучаемые специалисты, принимались за 100% и фиксировался уровень их дефицита. На рисунке 1 показано, что общий дефицит провизоров отметили более 80% опрошенных, а выраженный дефицит (более четверти от имеющейся численности) — почти 60%.

Дефицит в провизорах-технологах отметили 77% опрошенных, выраженный — 45% респондентов. На дефицит в провизорах-аналитиках указали 65% опрошенных, на выраженный — треть респондентов. Нехватку заведующих аптекой отметило 67% опрошенных, выраженный дефицит — 20%.

По поводу вопроса об удовлетворенности уровнем квалификации выпускников с ВФО мнения работодателей разделились в равной доле между ответившими «да», «нет» и «не знаю».

При найме сотрудников на работу почти 80% работодателей отметили, что для них не имеет значения местонахождение вуза, важен только его профиль. Более 40% респондентов аптечных организаций не устраивают коммуникативные навыки выпускников вузов, также 40% считают, что у них не хватает фундаментальных знаний в области фармации, 15% отметили недостаток знаний в области информационных технологий (рис. 2).

Испытывает ли Ваша организация дефицит следующих специалистов в фармпроизводстве?



\* нет таких специалистов, но есть потребность

\*\* обеспечение, контроль качества и валидация ЛС, исследования ЛС и управление производством

Рис. 4. Результаты ответов руководителей фармпроизводств об уровне дефицита кадров с высшим образованием в разрезе различных специальностей

Если Вас не устраивает уровень квалификации выпускников, получивших высшее фармацевтическое образование, то каких именно знаний или навыков им не хватает?



Рис. 5. Результаты ответов руководителей фармпроизводств о знаниях и навыках, которых не хватает выпускникам с ВФО

При ответе на данный вопрос можно было выбрать несколько вариантов.

На вопрос о динамике потребности в специалистах с ВФО в среднесрочной перспективе почти 60% респондентов ответили, что она будет только увеличиваться. На вопрос о том, какие именно кадры в среднесрочной перспективе потребуются в аптечных организациях, более 80% опрошенных ответили, что это провизоры, а около четверти, что им потребуются медицинские маркетологи и провизоры-менеджеры (рис. 3).

Опрос руководителей фармпроизводителей показал, что практически все они (90%) испытывают дефицит в кадрах с ВФО. Далее изучена выраженность дефицита кадров с высшим образованием в разрезе различных специальностей и видов профессиональной деятельности (производство ЛС, обеспечение, контроль качества и валидация ЛС, исследования ЛС и управление производством), а также перспективных направлений (биоинформатика, геновая инженерия, фармакогенетика и биофармакология) (рис. 4). Следует отметить, что в этом вопросе не выделялись кадры с ВФО, так как согласно действующим профессиональным стандартам многие специальности и должности могут быть заняты работниками, имеющими высшее образование по другим направлениям (биология, химия, инженерия и др.).

Поскольку одновременно у опрошенных была возможность отметить, что таких специалистов у них нет вообще, то из числа респондентов, ответивших «у нас нет таких специалистов», были вычтены респонденты, ответившие, что «мы не нуждаемся в таких специалистах», и оставшееся число опрошенных было принято за 100%.

По биотехнологам общий дефицит отметили почти 90% опрошенных, причем вообще не было таких специалистов в 25% организаций, а на выраженный дефицит (более четверти имеющейся численности) пожаловались 30% респондентов. По бionженерам общий дефицит составил также около 90%. Высокий дефицит специалистов по производству отметили почти 90% опрошенных, а на выраженный указали 43%. На нехватку специалистов с высшим образованием по другим

профилям (обеспечение и контроль качества ЛС, валидация ЛС, а также управление) указали 75% респондентов.

Что касается перспективных направлений развития фармпромышленности, то на отсутствие специалистов (при наличии потребности) и выраженный дефицит по специальности «биоинформатика» указали 50% опрошенных; специалистов по геновой инженерии, фармакогенетике и биофармакологии указали более 80% опрошенных.

Почти 60% респондентов отметили, что их устраивает квалификация выпускников с высшим фармацевтическим образованием, и только 25% были недовольны ее уровнем. Более 70% работодателей при найме специалиста отмечают, что для них важен профиль вуза, а не его местонахождение. Почти 40% опрошенных отметили, что у выпускников с высшим фармобразованием недостаточно знаний по современным технологиям производства ЛС, 20% из них считают, что у выпускников имеется нехватка фундаментальных знаний в области фармации, 16% не удовлетворил уровень коммуникативных навыков (рис. 5).

В ближайшие 5–6 лет потребность в специалистах с ВФО на фармпроизводствах будет увеличиваться, на это указало подавляющее большинство опрошенных (70%). На вопрос о том, специалисты каких направлений (не только с фармацевтическим образованием) потребуются в среднесрочной перспективе, более 90% опрошенных указали, что это провизоры, за ними следуют биотехнологи (78%). Около 30% респондентов указали, что потребуются специалисты по геновой инженерии и биоинформатике (рис. 6).

Сравнения количества кадров в РФ и за рубежом делались и ранее. Так, в работах Ю.Г. Ильиной с соавт. (2016 г.) и Е.О. Трофимовой с соавт. (2015 г.) приводится сравнение обеспеченности фармацевтическими кадрами в РФ с другими странами [11, 16]. В первой из этих работ дается сравнение обеспеченности фармацевтическими кадрами в Санкт-Петербурге и регионах ВОЗ (Европейский регион, Восточное Средиземноморье,

### Специалисты по каким направлениям потребуются в среднесрочной перспективе в фармпроизводстве с учетом изменения технологий производства?

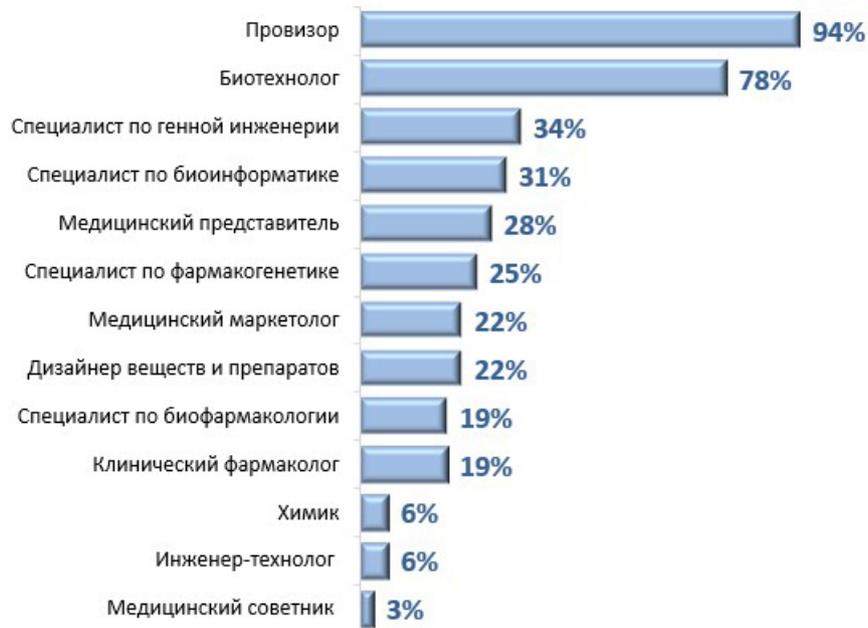


Рис. 6. Результаты ответов руководителей фармпроизводств на вопрос о специалистах (не только фармацевтического профиля), которые будут востребованы в среднесрочной перспективе (5-6 лет)

При ответе на данный вопрос можно было выбрать несколько вариантов.

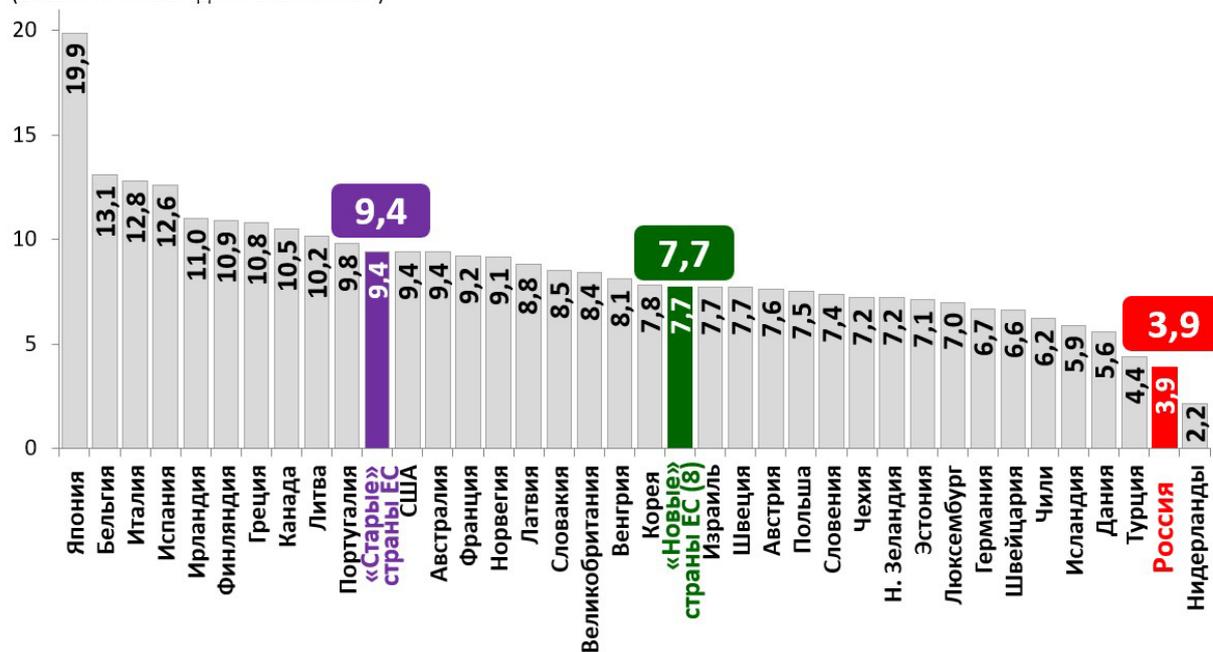
Западный Тихоокеанский и Макроамериканский регионы, Юго-Восточная Азия, Африка). Авторы делают заключение, что в 2015 г. обеспеченность населения города фармацевтическими кадрами превышает аналогичный показатель в странах Европейского региона почти в 2,5 раза. По нашим же расчетам, основанным на методике ВОЗ и ОЭСР, которая учитывает только специалистов с ВФО, в Санкт-Петербурге обеспеченность ими составила 5,5 на 10 тыс. чел. (2,9 тыс.), что на 37% ниже, чем в странах Европейского региона.

Для сравнения обеспеченности работниками с ВФО использованы данные ОЭСР и ВОЗ. Согласно этим источникам, в 2021 г. для РФ значение показателя обеспеченности кадрами с ВФО состави-

ло 3,9 на 10 тыс. населения. Результаты сравнений представлены на рисунке 7, из которого видно, что в РФ обеспеченность практикующими работниками с ВФО в аптечных организациях была в 2 раза ниже, чем в «новых-8» странах ЕС, близких к РФ по уровню ВВП на душу населения, и в 2,4 раза ниже, чем в «старых» странах ЕС (3,9; 7,7 и 9,4 на 10 тыс. населения соответственно). При расчете фармацевтических кадров с ВФО по РФ к данным ВОЗ по практикующим фармацевтам были добавлены данные по клиническим фармакологам, обеспеченность которыми в РФ в 2021 г. составляла 0,05 специалиста на 10 тыс. населения (источник: ЦНИИОИЗ Минздрава России).

Количественная оценка дефицита кадров

Обеспеченность практикующими фармацевтическими работниками на 10 тыс. населения  
(2021 г. или последний возможный)



Источники: база данных ОЭСР «OECD.Stat»; Health at a Glance, 2023;  
Россия - ВОЗ «European database on human and technical resources for health (HlthRes-DB)».

Рис. 7. Обеспеченность практикующими фармацевтическими работниками с ВФО в РФ, «новых-8» и «старых» странах ЕС

с ВФО для фармпроизводств заключалась в расчете количества кадров с ВФО и СФО, занятых в аптечных организациях РФ. Если допустить, что данные ВОЗ по обеспеченности кадрами с ВФО по аптечным организациям для РФ относительно точные, то в 2021 г. их абсолютное число равнялось 57 тыс. чел. (3,9 на 10 тыс. населения). Из этого количества можно рассчитать, сколько всего фармацевтических работников с высшим и средним образованием трудится в аптеках. Это 160 тыс. чел. (57,5 тыс. + 103,5 тыс., где 103,5 тыс. — количество работников с СФО, при условии, что их в 1,8 раза больше, чем тех, кто имеет ВФО).

**Расчет общего количества кадров с ВФО и СФО, занятых во всех секторах фармацевти-**

**ческой отрасли в РФ.** Далее можно рассчитать, какое количество фармацевтических кадров с ВФО и СФО занято во всех секторах (аптечных организациях, организациях оптовой торговли и производстве). Если в Санкт-Петербурге, городе с высококоразвитой фармпромышленностью, это соотношение составляет в процентах 70:10:20%, то для РФ оно составит 80:10:10%, поскольку в среднем по стране доля фармпроизводителей будет ниже. Тогда для РФ в целом общее количество фармацевтических работников во всех секторах составит около 200 тыс. чел. (160 тыс./80%, где 160 тыс. — количество работников с ВФО и СФО, занятых в аптеках, а 80% — доля этих работников от всех фармработников страны).

**Расчет количества работников с ВФО, занятых на производстве.** Получив абсолютное число фармработников в РФ, работающих во всех секторах, можно рассчитать, сколько из них (как с ВФО, так и с СФО) занято на производстве. Это 20 тыс. чел. ( $200 \text{ тыс.} \times 10\%$ , где 10% — доля работников, занятых на производстве, от всех фармработников). Далее определим, сколько из них с ВФО: это 16 тыс. чел. ( $20 \text{ тыс.} \times 80\%$ , где 80% — доля работников с ВФО, занятых на производстве). Показатель доли работников с ВФО на производстве, равный 80%, получен путем экстраполяции данных по Санкт-Петербургу. Полученный показатель количества работников с ВФО, занятых в фармпроизводстве, близок к значениям, приводимым И.А. Наркевичем и Е.О. Трофимовой в статье от 2011 г. [8]. Тогда обеспеченность ими составит 1,1 на 10 тыс. населения ( $16 \text{ тыс.} / 146 \text{ млн} \times 10 \text{ тыс.}$ , где 146 млн — численность населения РФ).

**Оценка дефицита работников с ВФО, занятых на производстве, по результатам опросов работодателей.** В проведенных нами опросах руководителей фармпроизводств на дефицит работников с ВФО указали почти 90% опрошенных, причем выраженность этого дефицита в среднем составила 20%. Тогда как по РФ в целом дефицит фармацевтических работников с ВФО на производстве составил 3,2 тыс. чел. ( $16 \text{ тыс.} \times 20\%$ , где 16 тыс. — общее число работников с ВФО, занятых на производстве).

Количество работников с ВФО, которое потребовалось бы в РФ, если бы мощности фармпроизводства в нашей стране соответствовали уровню развитых стран, можно оценить путем сравнения с европейскими странами, в большинстве из которых хорошо развито фармацевтическое производство. По опросам известно, что в 2011 г. в ЕС в среднем около 10% работников с ВФО работали в промышленности. Это примерно такая же доля, как и в РФ в среднем. Из вышеприведенного сравнения (см. рис. 7) известно, что обеспеченность работниками с ВФО в ЕС минимум в 2 раза выше, чем в РФ, т.е. в РФ для развития фармпроизвод-

ства до уровня стран ЕС в среднем не хватает около 100% от имеющегося числа кадров с ВФО. Отметим, что с 2011 по 2022 г. в Европе количество занятых в фармпроизводстве выросло на 23%, что также могло повлиять на увеличение доли работников с ВФО, занятых в этом секторе.

Эти расчеты можно подтвердить путем использования показателей обеспеченности работниками с ВФО на производстве в тех странах, где оно наиболее развито. По данным отчета Европейской федерации фармацевтической промышленности и ассоциаций (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, EFPIA) [12, 20], это Германия, Италия и Франция. Если допустить, что у них доля работников, занятых на фармпроизводстве, составляет около 20%, как в Санкт-Петербурге, то можно определить обеспеченность этими специалистами на производстве. Используя методические подходы, примененные выше, получаем значение этого показателя — 2,7 на 10 тыс. населения ( $9,6/0,7 \times 0,2$ , где 9,6 — средняя обеспеченность работниками с ВФО в этих странах; 0,7 — доля работников, занятых в аптечных организациях; 0,2 — доля работников, занятых в производстве). Таким образом, в странах с высокоразвитой фармпромышленностью значение показателя обеспеченности специалистами с ВФО, занятыми в производстве, в 2,5 раза выше, чем в РФ (соответственно 2,7 и 1,1 на 10 тыс. населения).

С учетом указанных допущений, в РФ текущий дефицит работников с ВФО на производствах составляет 3,2 тыс., при условии расширения фармпроизводства в РФ до уровня развитых стран дополнительно потребуется не менее 16 тыс. чел.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что в РФ имеется нарастающий дефицит кадров с ВФО как в аптечных организациях, так и на фармпроизводстве. Об этом свидетельствуют:

- результаты анализа научных публикаций, которые выявили дефицит и провизоров, и фарма-

цевтов в отдельных регионах РФ (в ряде муниципальных образований — до 2/3 от потребности);

– опросы руководителей аптечных организаций и фармпроизводств, в которых на дефицит указали соответственно 80 и 90% опрошенных, причем большинство из них (более 60%) указали, что в перспективе 5–6 лет этот дефицит будет только нарастать;

– сравнение обеспеченности практикующими работниками с ВФО в аптечных организациях в РФ и развитых странах, которая в РФ оказалась в 2 и 2,5 раза ниже, чем в «новых-8» и «старых» странах ЕС соответственно.

Наиболее выраженный дефицит (более четверти от имеющейся численности специалистов) наблюдается:

– в аптечных организациях: провизоров, провизоров-технологов и провизоров-аналитиков, на это указало соответственно 60, 45 и 35% опрошенных;

– на фармацевтических производствах: специалистов с высшим образованием по производству (их дефицит отметили почти 90% опрошенных, а выраженный — 43%), а также специалистов с высшим образованием по перспективным направлениям развития производства: биоинформатике, геной инженерии, фармакогенетике и биофармакологии (их отсутствие и выраженный дефицит отметили соответственно 50, 37, 50 и 29% опрошенных).

В РФ количественный дефицит специалистов с ВФО на фармпроизводствах оценивается в 3,2 тыс. (20% от текущей численности), а при условии расширения в РФ производственных мощностей до уровня развитых стран дополнительно потребуется не менее 16 тыс. чел. с ВФО (100% от текущей численности).

Результаты данного исследования совпадают с имеющимися оценками экспертов по рынку труда, а также специалистов в этой сфере. Ограничением данного исследования является то, что из-за отсутствия точных статистических данных о количестве и распределении практикующих специалистов с ВФО на фармпроизводствах при расчете их

числа был сделан ряд допущений. Определить дефицит работников с ВФО для аптечных организаций также не представляется возможным из-за отсутствия государственных нормативов количества и распределения аптек.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с выявленным на рынке труда дефицитом работников с высшим фармацевтическим образованием рекомендуется увеличить прием в соответствующие вузы с расширением их мощностей. С учетом недовольства работодателей уровнем квалификации выпускников, а также наличием у них дополнительных требований к компетенциям выпускников потребуются частичный пересмотр образовательных программ. Для более точного определения потребности в кадрах с высшим фармацевтическим образованием в организациях — производителях лекарственных средств (как по количеству, так и по квалификационным характеристикам) необходимо провести анализ перспектив развития фармацевтической промышленности и углубленные (экспертные) опросы руководителей этих предприятий.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

**Конфликта интересов** не отмечено.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Литвинова Т.М., Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Фармацевтическое образование и виды профессиональной деятельности в сфере обращения лекарственных средств в Российской Федерации и в развитых странах. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ* 2024; 10(2): 13–40, <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2024-10-2-13-40>. Litvinova T.M., Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Pharmaceutical education and professional activities in the field of pharmaceutical market in the Russian Federation and developed countries. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VShOUZ* 2024; 10(2): 13–40, <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2024-10-2-13-40>.

2. *Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об ос-*

новах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: <https://docs.cntd.ru/document/902312609?ysclid=m4b9jm4ypz413305899>. *Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 No.323-FZ "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii"* [Federal law of 21.11.2011 No.323-FZ "On the fundamentals of health protection of citizens in the Russian Federation"]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902312609?ysclid=m4b9jm4ypz413305899>.

3. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 № 205н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1301630909?ysclid=m476f942jd497092260>. *Prikaz Minzdrava Rossii ot 02.05.2023 No.205n "Ob utverzhenii Nomenklatury dolzhnostey meditsinskikh rabotnikov i farmatsevticheskikh rabotnikov"* [Order of the Ministry of Health of Russia dated 02.05.2023 No. 205n "On approval of the Nomenclature of positions of medical workers and pharmaceutical workers"]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1301630909?ysclid=m476f942jd497092260>.

4. Приказ Минздрава СССР от 06.06.1979 № 600 «О штатных нормативах медицинского, фармацевтического, педагогического персонала и работников кухонь центральных городских, городских и детских городских больниц, расположенных в городах с населением свыше 25 тысяч человек» (не действует на территории Российской Федерации). Дата окончания действия 16.09.2016. URL: <https://docs.cntd.ru/document/9046596?section=text>. *Prikaz Minzdrava SSSR ot 06.06.1979 No.600 "O shtatnykh normativakh meditsinskogo, farmatsevticheskogo, pedagogicheskogo personala i rabotnikov kukhon' tsentral'nykh gorodskikh, gorodskikh i detskikh gorodskikh bol'nits, raspolozhennykh v gorodakh s naseleniem svyshe 25 tysyach chelovek"* (ne deystvuet na territorii Rossiyskoy Federatsii). *Data okonchaniya deystviya 16.09.2016* [Order of the USSR Ministry of Health from 06.06.1979 No.600 "On staffing standards for medical, pharmaceutical, teaching staff and kitchen workers of central city, city and children's city hospitals located in cities with a population of over 25 thousand people" (not valid in the territory of the Russian Federation). Expiry date: 16.09.2016]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/9046596?section=text>.

5. Постановление Правительства РФ от 06.07.2012 № 686 «Об утверждении положения о лицензировании производства лекарственных средств». URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=478065&ysclid=m4b19wauym245814917>. *Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 06.07.2012 No.686 "Ob utverzhenii polozheniya o litsenzirovanii proizvodstva lekarstvennykh sredstv"* [Resolution of the Government of the Russian Federation of 06.07.2012 No.686 "On approval of the regulation on licensing the production of medicines"]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=478065&ysclid=m4b19wauym245814917>.

6. Приказ Минпромторга России от 23.10.2009 № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». URL: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minpromtorga-rf-ot-23102009-n-965/?ysclid=m471heq8r3327204440>. *Prikaz Minpromtorga Rossii ot 23.10.2009 No.965 "Ob utverzhenii Strategii razvitiya farmatsevticheskoy promyshlennosti Rossiyskoy Federatsii na period do 2020 goda"* [Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia dated 23.10.2009 No.965 "On approval of the Strategy for the development of the pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period up to 2020"]. URL: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minpromtorga-rf-ot-23102009-n-965/?ysclid=m471heq8r3327204440>.

7. Наркевич И.А., Трофимова Е.О., Дельвиг-Каменская Т.Ю. Проблема подготовки кадров для российской фармацевтической отрасли и пути ее преодоления. *Инновации* 2013; 7: 3–5. Narkevich I.A., Trofimova E.O., Del'vig-Kamenskaya T.Yu. Challenge of manpower training for the Russian pharmaceutical industry and ways of it overcoming. *Innovatsii* 2013; 7: 3–5.

8. Наркевич И.А., Трофимова Е.О. Перспективы обеспечения фармацевтической промышленности кадрами нового типа. *Ремедиум* 2011; 6: 68–73. Narkevich I.A., Trofimova E.O. New generation of manpower for pharmaceutical industries. *Remedium* 2011; 6: 68–73.

9. Муратова Н.П. Анализ обеспеченности специалистами с высшим и средним фармацевтическим образованием (провизорами и фармацевтами) муниципальных образований Свердловской области (по состоянию на 01.01.2014). В кн.: *Фармация и обще-*

ственное здоровье. *Материалы конференции (Екатеринбург, 21 мая 2014 г.)*. Екатеринбург: УГМУ; 2014; с. 259–263. URL: <https://elib.usma.ru/handle/usma/19868>. Muratova N.P. Analiz obespechennosti spetsialistami s vysshim i srednim farmatsevticheskim obrazovaniem (provizorami i farmatsevtami) munitsipal'nykh obrazovaniy Sverdlovskoy oblasti (po sostoyaniyu na 01.01.2014). V kn.: *Farmatsiya i obshchestvennoe zdorov'e. Materialy konferentsii (Ekaterinburg, 21 maya 2014 g.)* [The analysis of adequate provision of pharmacy experts with higher and secondary pharmaceutical education in the centers of population of Sverdlovsk region. In: Pharmacy and public health. Conference materials (Ekaterinburg, May 21, 2014)]. Ekaterinburg: UGMU; 2014; p. 259–263. URL: <https://elib.usma.ru/handle/usma/19868>.

10. Бодров А.В. Высшее фармацевтическое образование специалист-ординатура: pro et contra. *Медицинское образование и профессиональное развитие* 2020; 11(3): 139–150, <https://doi.org/10.24411/2220-8453-2020-13012>. Bodrov A.V. Higher pharmaceutical education-specialist programme & residency: pro et contra. *Meditinskoye obrazovanie i professional'noye razvitiye* 2020; 11(3): 139–150, <https://doi.org/10.24411/2220-8453-2020-13012>.

11. Ильинова Ю.Г., Наркевич И.А., Павлушков И.В. Оценка трудовых ресурсов фармацевтического рынка Санкт-Петербурга. *Фармация* 2016; 1: 25–28. Il'inova Yu.G., Narkevich I.A., Pavlushkov I.V. Stimulation of manpower resources of the Saint Petersburg pharmaceutical market. *Farmatsiya* 2016; 1: 25–28.

12. *Global Pharmacy Workforce Report*. 2012. URL: [https://www.fip.org/files/members/library/FIP\\_workforce\\_Report\\_2012.pdf](https://www.fip.org/files/members/library/FIP_workforce_Report_2012.pdf).

13. Петрухина И.К., Ягудина Р.И. Мониторинг кадровой обеспеченности аптечных организаций Приволжского федерального округа. *Медицинский вестник Башкортостана* 2018; 13(2): 67–70. Petrukhina I.K., Yagudina R.I. Monitoring of staffing of pharmacy organizations of the Privolzhsky Federal District. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana* 2018; 13(2): 67–70.

14. Гандель В.Г. XXI век: новая фармацевтическая реальность. *Московские аптеки* 2018. URL: [https://mosapteki.ru/material/-vek-novaya-farmaceuticheskaya-](https://mosapteki.ru/material/-vek-novaya-farmaceuticheskaya)

[realnost-10015?ysclid=m2x5a4w0pw517147304](https://mosapteki.ru/material/-vek-novaya-farmaceuticheskaya-realnost-10015?ysclid=m2x5a4w0pw517147304). Gandel' V.G. XXI century: new pharmaceutical reality. *Moskovskie apteki* 2018. URL: <https://mosapteki.ru/material/-vek-novaya-farmaceuticheskaya-realnost-10015?ysclid=m2x5a4w0pw517147304>.

15. Немченко А.С., Сушарина И.В., Хоменко В.Н. Сравнительный анализ уровня обеспеченности фармацевтическими кадрами в странах ЕС и СНГ. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* 2013; 12(1): 41–44. Nemchenko A.S., Susharina I.V., Homenko V.N. The comparative analysis of the level of security the pharmaceutical staff in the EU countries and the CIS. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh* 2013; 12(1): 41–44.

16. Трофимова Е.О., Наркевич И.А., Маркова В.А., Ильинова Ю.Г. Система фармацевтического образования в России: особенности и тенденции развития. *Ремедиум* 2015; 10: 6–11. Trofimova E.O., Narkevich I.A., Markova V.A., Ilinova J.G. Pharmaceutical education system in Russia: prerequisites, features and trends of development. *Remedium* 2015; 10: 6–11.

17. Бабахова М.П., Андрианова Г.Н., Петров А.Л. Результаты анкетирования фармацевтических работников государственных и муниципальных аптечных организаций. В кн.: *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий (Екатеринбург, 8–9 апреля 2021 г.)*. В 3 томах. Т. 2. Екатеринбург: УГМУ; 2021; с. 909–914. URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/5964>. Babahova M.P., Andrianova G.N., Petrov A.L. Rezul'taty anketirovaniya farmatsevticheskikh rabotnikov gosudarstvennykh i munitsipal'nykh aptechnykh organizatsiy. V kn.: *Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsinskoy nauki i zdravookhraneniya. Materialy VI Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh i studentov, posvyashchennoy godu nauki i tekhnologiy (Ekaterinburg, 8–9 aprelye 2021 g.)* [Assessment of the level of job satisfaction within pharmaceutical workers of state and municipal pharmacy organizations. In: Actual issues of modern medical science and health care. Proceedings of the VI International scientific and practical conference of young scientists and students dedicated to the year of science and technology

(Ekaterinburg, April 8–9, 2021)]. In 3 volumes. Vol. 2. Ekaterinburg: UGMU; 2021; p. 909–914. URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/5964>.

18. Чупандина Е.Е., Протасова И.В., Куролап М.С., Латышова Ю.А. Социологическое исследование информационных потребностей фармацевтических работников. *Здоровье и образование в XXI веке* 2018; 20(1): 192–197. Chupandina E.E., Protasova I.V., Kurolap M.S., Latyshova Yu.A. Sociological research of information needs of pharmaceutical employees. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* 2018; 20(1): 192–197.

19. Абдукахарова Э.Д., Зурдинов А.З. Фармацевтическое консультирование: сравнительный анализ результатов опроса потребителей лекарственных средств. *Вестник КазНМУ* 2014; 1: 330–333. Abdukakharova E.D., Zurdinov A.Z. Pharmaceutical consulting: comparative

analysis of survey of medicine consumers. *Vestnik KazNMU* 2014; 1: 330–333.

20. *The pharmaceutical industry in figures 2023*. URL: [https://www.efpia.eu/publications/downloads/efpia/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2023/?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.efpia.eu/publications/downloads/efpia/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2023/?utm_source=chatgpt.com).

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:**

**Т.М. Литвинова**, к.фарм.н., проректор по учебно-воспитательной работе, зав. кафедрой фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Для контактов:** Литвинова Татьяна Михайловна,  
e-mail: [litvinova\\_t\\_m\\_1@staff.sechenov.ru](mailto:litvinova_t_m_1@staff.sechenov.ru)

# СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОРТИКОСТЕРОМЫ

УДК 616.36-002:6616.441-002-085

З.1.18 — внутренние болезни

Поступила 9.10.2024

**Ю.В. Халтурина<sup>1</sup>, Ю.А. Парамонова<sup>2</sup>, Е.М. Поправко<sup>2</sup>, Н.Г. Беляева<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород

Кортикостерома — опухоль коркового вещества надпочечников, являющаяся причиной развития эндогенного гиперкортицизма. Заболевание характеризуется быстрой инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни, часто распознается уже на стадии развития осложнений. Для своевременной диагностики гиперкортицизма необходимо расширить представления врачей различных специальностей о данной патологии.

**Ключевые слова:** кортикостерома; гиперкортицизм; кортизол; синдром Иценко–Кушинга.

## CLINICAL CASE OF A FUNCTIONAL ADRENAL ADENOMA

**Yu.V. Khalturina<sup>1</sup>, Yu.A. Paramonova<sup>2</sup>, E.M. Popravko<sup>2</sup>, N.G. Belyaeva<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod;

<sup>3</sup>National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod

A functional adrenal adenoma is a tumor of the adrenal cortex that causes the development of endogenous hypercortisolism. The disease is characterized by rapid disability and a reduced lifespan, often being diagnosed only at the stage of complications. To enable timely diagnosis of hypercortisolism, it is essential to expand the awareness of physicians from various specialties regarding this condition.

**Key words:** adrenal adenoma, hypercortisolism, cortisol, Cushing's syndrome.

Синдром гиперкортицизма представляет собой заболевание, сопровождающееся проявлением множества специфических симптомов и развивающееся вследствие воздействия на организм повышенного количества гормонов коры надпочечников [1].

По этиологическому фактору гиперкортицизм подразделяется на эндогенный и экзогенный. Экзогенный гиперкортицизм развивается вследствие приема супрафизиологических доз глюкокортикоидных гормонов. Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) — симптомокомплекс клинических проявлений, отражающий избыточную секрецию кортизола опухолью надпочечника или за счет вторичной стимуляции надпочечника адренокортикотропным гормоном (АКТГ) вследствие опухоли гипофиза или АКТГ-секретирующей опухоли другой локализации [2, 3].

Распространенность эндогенного гиперкортицизма составляет 5–6 случаев на 1 млн человек в год. На долю АКТГ-зависимого гиперкортицизма приходится порядка 80% случаев. У 20% пациентов развивается АКТГ-независимый эндогенный гиперкортицизм [4, 1].

Клиническая картина эндогенного гиперкортицизма является отражением длительной хронической гиперкортизолемии и приводит к полиорганным поражениям [5]. Степень тяжести заболевания и выраженность симптомов зависят от длительности гиперкортицизма [5, 6].

Среди эндогенного АКТГ-независимого гиперкортицизма выделяют автономную гиперпродукцию кортизола (АГК), или субклинический синдром Кушинга (ССК), вызванный избыточной продукцией глюкокортикоидов надпочечниками без типичных для ЭГ клинических проявлений. Ряд исследователей подтвердили, что субклиническому гиперкортицизму присущи неспецифические клинические проявления, большинство из которых характерны скорее для метаболического синдрома: ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, а также остеопороз [7–11].

Синдром гиперкортицизма является тяжелой эндокринной патологией, которая сопровождается стойким нарушением метаболизма белков, углеводов и липидов, с трудом поддается терапевтической коррекции, в связи с чем резко снижает качество жизни пациентов, нередко приводя к инвалидизации [12]. Все это делает обязательным необходимость ранней диагностики данного состояния и проведения патогенетической терапии с целью уменьшения клинических проявлений, сердечно-сосудистых осложнений гиперкортицизма и улучшения прогноза для пациента.

В связи с этим интересным представляется клинический случай, отражающий трудности диагностики и лечения, с которыми может столкнуться врач любой специальности: терапевт, кардиолог, эндокринолог.

Приводим собственные клинические наблюдения пациента с синдромом Иценко–Кушинга.

\*\*\*

**Пациентка 3.**, 37 лет, обратилась к эндокринологу с жалобами на увеличение массы тела на 30 кг за 3 года и повышение артериального давления максимально до 180/110 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью. Из анамнеза стало известно, что прибавку в весе стала отмечать последние 3 года, в этот же период стало повышаться артериальное давление, по поводу чего обращалась к терапевту по месту жительства, была назначена трехкомпонентная терапия (бета-адреноблокатор, ингибитор АПФ и гипотиазид). На фоне антигипертензивной терапии эффекта достигнуто не было. При плановом ультразвуковом исследовании органов брюшной полости было выявлено образование в проекции правого надпочечника 23×18 мм с ровным контуром, аваскулярное смешанной эхогенности, в связи с чем пациентка была направлена на консультацию к эндокринологу.

Объективные данные на момент осмотра: состояние удовлетворительное. Рост 172 см, масса тела 105 кг, ИМТ 35,6 кг/м<sup>2</sup>, подкожно-жировой



КТ органов брюшной полости пациентки с кортикостеромой

слой распределен равномерно. Кожные покровы физиологической окраски, на передней брюшной стенке стрии розового цвета шириной 8–11 мм. Видимые слизистые физиологической окраски. Тургор и влажность кожных покровов, волосы, ногти — без особенностей.

С целью уточнения диагноза назначено дообследование: компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с контрастированием и оценка гормонального статуса (см. рисунок).

В ходе мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости с контрастом в дистальном отделе ножки правого надпочечника определяется образование округлой формы с четкими ровными контурами размером 27×25×22 мм. Плотность образования +3 HU в нативную фазу. Накопление контрастного вещества в артериальную фазу +35 HU, в венозную фазу +45 HU. Плотность образования через 10 мин +17 HU, абсолютный процент вымывания контраста 66,7%, относительный процент вымывания контраста 62,2%. Образование расположено над верхним полюсом правой почки, к нижней полой вене не прилежит. КТ-признаки, характер контрастирования и вымывания контраста больше соответствовали аденоме надпочечника.

С целью уточнения гормонального статуса образования правого надпочечника выполнены следующие исследования: метанефрин в крови — 24,9 пг/мл (менее 100), норметанефрин — 55,73 пг/мл (менее 100), АКТГ — 6,44 пг/мл (7,2–63,3), кортизол крови — 277,3 нмоль/л (101,2–535,7), калий — 4,7 ммоль/л, натрий — 142 ммоль/л, альдостерон крови — 236,08 пг/мл (40–310), ренин — 8,4 мкМед/мл (менее 89). Обращало на себя внимание снижение уровня базального АКТГ, в связи с чем была назначена малая дексаметазоновая проба с 1 мг дексаметазона, принятого в 23 ч накануне исследования.

В ходе малой дексаметазоновой пробы уровень кортизола понизился менее чем на 50% от исходного уровня — с 277,3 нмоль/л до 161,5 нмоль/л, что позволило сделать вывод о наличии эндогенного гиперкортицизма.

В ходе дальнейшего обследования нарушений в углеводном, липидном обменах выявлено не было, данных за нарушение костно-минерального обмена не получено. При исследовании сердечно-сосудистой системы верифицированы признаки гипертрофии левого желудочка по данным эхокардиографии.

Таким образом, был сформулирован диагноз —

аденома правого надпочечника с автономной продукцией кортизола, субклинический синдром Иценко–Кушинга. Осложнения: ожирение 2-й степени; симптоматическая артериальная гипертензия 3-й степени, стадия II, гипертрофия левого желудочка, риск 3.

Пациентка направлена на лечение в Клинику высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ (г. Санкт-Петербург), где была выполнена забрюшинная адреналэктомия справа с сохранением 1/2 правого надпочечника. По результатам гистологического исследования подтверждена адренокортикальная аденома правого надпочечника, преимущественно светлоклеточно-го строения, размером 3 см.

\*\*\*

Послеоперационный период протекал без осложнений. У пациентки отмечается улучшение состояния в виде стабилизации артериального давления на уровне не выше 130/80 мм рт. ст. без приема антигипертензивных препаратов, снижение массы тела на 3 кг за месяц. Рекомендовано наблюдение кардиолога, эндокринолога, гипокалорийная диета.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай представляет интерес для врачей разных специальностей многообразием проявлений со стороны различных органов и систем. Ранняя диагностика субклинического синдрома Кушинга зачастую затруднена из-за отсутствия яркой клинической картины, характерной для гиперкортицизма. Это может значительно затруднять диагностический поиск и затягивать постановку правильного диагноза, что чревато тяжелыми осложнениями: плохо контролируемой АГ, сахарным диабетом, развитием остеопороза и другими [7, 12]. В то же время при установлении диагноза синдрома Иценко–Кушинга появляется возможность проведения патогенетической терапии, что может привести к полному выздоровле-

нию пациента или улучшению течения заболевания, способствовать предотвращению развития сердечно-сосудистых катастроф, позволяет повысить качество жизни и улучшить прогноз.

**Финансирование:** работа не финансировалась никакими источниками.

**Конфликта интересов** не отмечено.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология. Национальное руководство*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2024. Dedov I.I., Melnichenko G.A. *Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Endocrinology. National leadership]. Moscow: GEOTAR-Media; 2024.
2. Древаль А.В. Синдром Иценко–Кушинга (лекция). *Русский медицинский журнал* 2016; 1: 2–5. Dreval' A.V. Itsenko-Cushing syndrome (lecture). *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2016; 1: 2–5.
3. Pappachan J.M., Hariman C., Edavalath M., Waldron J., Hanna F.W. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses. *J Clin Pathol* 2017; 70(4): 350–359, <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203933>.
4. Марова Е.И., Белая Ж.Е., Малыгина А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Пржиялковская Е.Г., Рожинская Л.Я., Арапова С.Д., Мельниченко Г.А. *Болезнь Иценко–Кушинга*. М: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; 2021. Marova E.I., Belaya Zh.E., Malygina A.A., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Przhialkovskaya E.G., Rozhinskaya L.Ya., Arapova S.D., Melnichenko G.A. *Bolezn' Itsenko-Kushinga* [Itsenkokushing's disease]. Moscow: FGBU «NMITs endokrinologii» Minzdrava Rossii; 2021.
5. Sharma S.T., Nieman L.K., Feelders R.A. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 281–293, <https://doi.org/10.2147/CLEP.S44336>.
6. Будул Н.А., Комердус И.В., Чеканова А.В., Древаль А.В. Клинические проявления гиперкортицизма у пациентов с глюкокортикостеромами. *Проблемы эндокринологии* 2016; 62(5): 73–79, <https://doi.org/10.14341/probl201662573-74>. Budul N.A., Komerdus I.V., Chekanova A.V., Dreval A.V. Clinical manifestations of hypercortisolism in patients with adrenal cushing's. *Problemy endokrinologii* 2016; 62(5): 73–79, <https://doi.org/10.14341/probl201662573-74>.

7. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Каминарская Ю.А. Актуальность и перспективные направления изучения проблемы субклинического синдрома Кушинга. *Эндокринная хирургия* 2016; 10(1): 13–22, <https://doi.org/10.14341/serg2016113-22>. Kuznetsov N.S., Latkina N.V., Kaminarskaya Yu.A. Relevance and perspective concept of investigation of subclinical Cushing syndrome. *Endokrinnaya khirurgiya* 2016; 10(1): 13–22, <https://doi.org/10.14341/serg2016113-22>.

8. Ceccato F., Boscaro M. Cushing's syndrome: screening and diagnosis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016; 23(3): 209–215, <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0153-4>.

9. Pivonello R., De Leo M., Cozzolino A., Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev* 2015; 36(4): 385–486, <https://doi.org/10.1210/er.2013-1048>.

10. Завьялова Ю.В., Боровков Н.Н., Дулин П.А., Боровкова Н.Ю., Занозина О.В., Симоненко А.В. Суточный ритм артериального давления у больных с акромегалией. *Клиническая медицина* 2016; 94(5): 361–365, <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-361-365>. Zav'yalova Yu.V., Borovkov N.N., Dulin P.A., Borovkova N.Yu., Zanozina O.V., Simonenko A.V. Diurnal rhythm of arterial pressure in patients with acromegaly. *Klinicheskaya medicina* 2016; 94(5): 361–365, <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-361-365>.

11. Завьялова Ю.В., Боровков Н.Н., Занозина О.В., Боровкова Н.Ю. Особенности артериальной гипертензии у больных акромегалией в активной фазе. *Терапия* 2016; 4: 60–64. Zaviyalova Yu.V., Borovkov N.N., Zanozina O.V., Borovkova N.Yu. Peculiarities of arterial hypertension in patients with acromegaly in active phase. *Terapiya* 2016; 4: 60–64.

12. Liu Z., Zhang X., Wang Z., You H., Li M., Feng F., Jin Z. High positive predictive value of the combined pituitary dynamic enhanced MRI and high-dose dexamethasone suppression tests in the diagnosis of Cushing's disease bypassing bilateral inferior petrosal sinus sampling. *Sci Rep* 2020; 10(1): 146–164, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71628-0>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

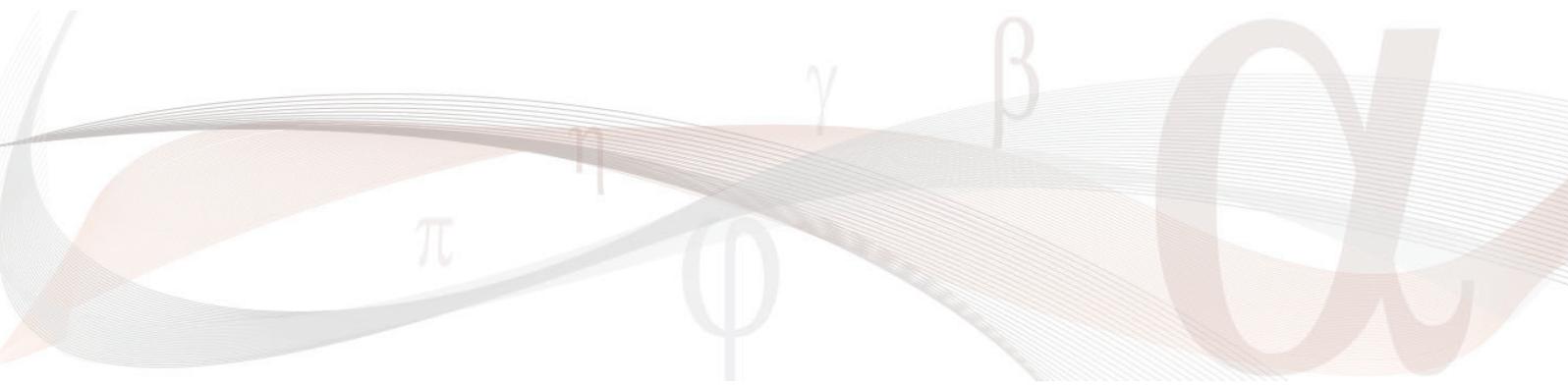
**Ю.В. Халтурина**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**Ю.А. Парамонова**, к.м.н., доцент, консультант эндокринологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

**Е.М. Поправко**, к.м.н., консультант кардиологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

**Н.Г. Беляева**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород.

**Для контактов:** Халтурина Юлия Вячеславовна,  
e-mail: j.zaviyalova@mail.ru



## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

УДК 616.9

3.1.18 — внутренние болезни

3.1.22 — инфекционные заболевания

Поступила 23.10.2024

**Е.А. Михайлова, В.В. Тезяев, Н.Г. Беляева**

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

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенное вирусное заболевание человека с множеством механизмов передачи. Полиморфизм клинических проявлений заболевания обусловлен способностью цитомегаловируса инфицировать различные клетки организма, вызывая патологию многих органов. Цитомегаловирусная инфекция преимущественно регистрируется у детей и иммуносупрессивных лиц — получающих гормональную, цитостатическую терапию, ВИЧ-инфицированных. В связи с ростом иммуносупрессивных состояний и улучшением диагностики отмечается устойчивый рост заболеваемости ЦМВИ. Данный клинический случай указывает на возможность развития клинически манифестных форм с органическим поражением и у первично иммунокомпетентных лиц.

**Ключевые слова:** цитомегаловирус; цитомегаловирусная инфекция; гепатит.

## A CLINICAL CASE OF ACUTE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN GENERAL CLINICAL PRACTICE

E.A. Mikhailova, V.V. Tezyaev, N.G. Belyaeva

National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod

Cytomegalovirus infection (CMV) is a widespread viral disease with multiple transmission mechanisms. The polymorphism of its clinical manifestations is due to the virus's ability to infect various cell types, leading to pathology in multiple organs. CMV infection predominantly affects children and immunosuppressed individuals, including those receiving corticosteroid or cytostatic therapy, as well as HIV-positive patients.

With the increasing prevalence of immunosuppressive conditions and advancements in diagnostic methods, the incidence of CMV infection continues to rise. This clinical case highlights the possibility of clinically manifest organ involvement even in individuals who are initially immunocompetent.

**Key words:** cytomegalovirus; cytomegalovirus infection; hepatitis.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенное заболевание, вызываемое вирусом герпеса 5-го типа, характеризующееся разнообразием путей передачи и клиническим полиморфизмом.

По разным оценкам, от 75 до 90% взрослого населения инфицированы цитомегаловирусом (ЦМВ). Следует отметить, что ЦМВИ относится к инфекциям, которые у лиц с нормальным уровнем иммунитета в большинстве случаев протекают скрыто. Клинические признаки ЦМВИ появляются при наличии первичного или вторичного иммунодефицита [1, 2]. Они весьма разнообразны, поэтому врачи разных специальностей сталкиваются с патологией, вызванной этим вирусом. Основную проблему заболевание представляет для акушерской и педиатрической практики, поскольку вызывает тяжелые поражения, а порой серьезные

уродства и гибель новорожденных. Также ЦМВИ является причиной тяжелых осложнений и неблагоприятных исходов в трансплантологии, увеличивая сроки госпитализации и повышая риск отторжения трансплантата и гибели больных [3, 4].

С патологией, вызванной ЦМВ, сталкиваются также терапевты, офтальмологи, неврологи, онкологи, гастроэнтерологи и др. Поэтому важно понимать основные принципы диагностики и подходы к терапии заболевания в разные фазы инфекции.

ЦМВ относится к ДНК-содержащим вирусам и, как и другие герпесвирусы, реплицируется в ядре клетки. При размножении в инфицированной клетке ЦМВ оказывает выраженное цитопатическое действие, в результате чего обычные клетки превращаются в гигантские цитомегалические за счет увеличения ядра и цитоплазмы [5].

Источником инфекции является больной или

вирусоноситель. Будучи раз инфицированным, человек остается вирусоносителем в течение всей жизни. Вирус обнаруживается в моче, слюне, желудочном соке, в различных пораженных органах, ликворе, в грудном молоке, сперме, выделениях цервикального канала, лейкоцитах периферической крови. Распространения вируса практически не происходит при случайных контактах, для его передачи необходим достаточно длительный контакт с инфицированным. Механизмы передачи инфекции разнообразны. Вирус может передаваться различными путями: воздушно-капельным (при кашле, чихании), половым, при гемотрансфузиях, вертикальным, а также контактно-бытовым путем, который обеспечивается алиментарной передачей возбудителя через слюну при близких контактах [6]. Группами высокого риска заражения ЦМВИ являются новорожденные, женщины, ухаживающие за маленькими детьми, сотрудники роддомов, детских дошкольных учреждений, реципиенты крови и трансплантатов, а также наркоманы, гомосексуалисты и пр.

Механизм развития ЦМВИ зависит от многих факторов, в частности имеют значение пути заражения, индивидуальные особенности организма, состояние иммунной системы в момент инфицирования [7]. Инфекционный процесс реализуется либо в виде бессимптомной латентной инфекции, либо в виде клинически манифестных форм (локализованной или генерализованной). Вирус реплицируется в различных клетках: эпителии дыхательных путей, слюнных желез, лейкоцитах (лимфоцитах и моноцитах). В процессе репликации вирионы «упаковываются» в оболочки из ядерных и цитоплазматических мембран. Кроме того, пораженная клетка продолжает вырабатывать слизисто-белковый секрет, который обволакивает зрелые вирусные частицы. Это обеспечивает маскировку вирусных антигенов, защищает вирус от воздействия Т-лимфоцитов, способствует длительному сохранению и персистенции вируса в организме. В ответ на внедрение ЦМВ происходит иммунная перестройка макроорганизма. Пе-

реход латентной ЦМВИ в клинически выраженные формы обычно провоцируется какими-либо ослабляющими факторами, например стрессом, беременностью, применением кортикостероидов, интеркуррентными заболеваниями, назначением цитостатиков и других иммунодепрессантов.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Цитомегаловирусная болезнь (ЦМВБ) у взрослых» (утв. Минздравом России, 2019) [8] заболевания классифицируют в зависимости от сроков и механизмов заражения: врожденная (антенатальная, интранатальная и постнатальная ЦМВБ) и приобретенная инфекция; степени активности вируса: латентная, персистирующая, активная (низкой, средней, высокой степени); первичного или повторного заражения: острая инфекция, реактивация вируса и реинфекция.

Заражение ЦМВИ в постнатальном периоде обычно происходит либо в раннем детстве (1–3 года), либо в период полового созревания. Течение приобретенной острой формы инфекции определяется состоянием иммунной системы заболевшего. У иммунокомпетентных лиц она обычно протекает скрыто, с последующим формированием латентной или субклинической хронической формы болезни. На фоне иммуносупрессивных состояний развивается клинически манифестная острая форма инфекции, напоминающая инфекционный мононуклеоз.

Учитывая полиморфизм клинической картины, клиническая диагностика ЦМВИ и особенно периодов болезни затруднительна. Здесь особое значение приобретает лабораторная диагностика [9].

Основными лабораторными маркерами, подтверждающими острую ЦМВИ, являются антитела класса IgM. При первичном заражении вирусом они вырабатываются на 5–7-й день, через 10–14 дней появляются низкоавидные анти-IgG (происходит сероконверсия), затем постепенно авидность антител увеличивается, они становятся высокоавидными. Анти-IgM в большинстве случаев исчезают через 1–2 месяца, низкоавидные анти-IgG — через 1–3 месяца, высокоавидные антитела

класса IgG циркулируют в крови носителя пожизненно.

При латентной инфекции в крови присутствуют только высокоavidные IgG-антитела. При активной ЦМВИ вследствие реактивации или реинфекции вируса возможно выявление IgM-антител (но в меньшем титре и на протяжении более короткого временного периода по сравнению с острой ЦМВИ). Титр или количество IgG-антител не отражает степени репликативной активности ЦМВ и не может служить основанием для постановки диагноза активной ЦМВИ и назначения специфической противовирусной терапии. Кроме того, специфичность этого анализа недостаточно высока, в зависимости от тест-систем колеблется от 30 до 80%. Поэтому выявление в крови анти-ЦМВ IgM недостаточно для установления диагноза острой ЦМВИ.

Рекомендовано проведение молекулярно-биологического исследования — выявление ДНК ЦМВ [9, 10]. Клиническое и прогностическое значение определения ДНК в различных биологических жидкостях не одинаково. Присутствие возбудителя в слюне является лишь маркером инфицированности и не свидетельствует о существенной вирусной активности. Наличие ДНК в моче доказывает факт заражения и определенную вирусную активность, но вследствие длительного (до нескольких лет после заражения) обнаружения вируса в моче не может быть единственным лабораторным критерием активной ЦМВИ. Наиболее важное диагностическое значение имеет обнаружение ДНК в крови, свидетельствующее о высокоактивной репликации вируса и его роли в имеющейся патологии. При первичном инфицировании в стадии «серологического окна» до начала синтеза антител выявление ДНК ЦМВ в крови является единственным маркером активной репликации вируса.

Для выявления полиорганного поражения рекомендуется также спектр биохимических и инструментальных исследований: контрольного клинического анализа крови с определением

лейкоцитарной формулы; общего анализа мочи; биохимического анализа крови (общий билирубин и фракции, АлАТ, ААТ, ЩФ, ГГТП, амилаза, холестерин, мочевины, креатинин), ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства, электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки [1, 10]. Таким образом, клиническая диагностика ЦМВИ дополняется комплексом лабораторных исследований.

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы [1, 7, 10]:

- период болезни;
- клиническая форма болезни;
- тяжесть заболевания;
- возраст больного;
- наличие и характер осложнений.

Основное направление терапии — этиотропная (противовирусная) терапия, целью которой является подавление репликации вируса, снижение тяжести и продолжительности болезни, предотвращение развития осложнений.

Назначение противовирусной терапии (ПВТ) необходимо в ранние сроки острой ЦМВИ. Среди противовирусных средств предпочтение отдается ациклическим синтетическим нуклеозидам. Рекомендуется назначение ганцикловира или валганцикловира в качестве препаратов выбора всем пациентам, инфицированным ЦМВ, с первичным эпизодом заболевания или с рецидивом, независимо от локализации и степени тяжести [10–12].

Препараты интерферона также показаны для лечения острой ЦМВИ и ее реактивации [9]. Интерфероны действуют как универсальные противовирусные киллеры, независимо от степени активности репликации. В то время как для аномальных нуклеотидов нужна активная репликация вируса. Роль рекомбинантных альфа-2b-интерферонов в комбинации с антиоксидантами особенно важна при лечении острой цитомегалии у беременных, новорожденных и детей раннего возраста при реактивации хронических ЦМВ. Наиболее оптимальным подходом к лечению острых проявлений ЦМВ

является сочетание ациклических синтетических нуклеозидов и рекомбинантных интерферонов. Это приводит к быстрому улучшению состояния больного, отчетливой положительной динамике лабораторных и инструментальных показателей.

При наличии активной ЦМВИ у беременных рекомендовано применение внутривенного иммуноглобулина человека, который содержит соответствующие антитела [10, 13–14].

Терапия препаратами из группы синтетических индукторов интерферона рекомендована пациентам независимо от локализации и степени тяжести заболевания [8].

Рекомендуется проведение дезинтоксикационной, метаболической, антиоксидантной терапии [1, 2, 4].

Приводим пример острой ЦМВИ у пациента без первоначальных признаков иммунодефицитного состояния.

**Пациент**, 35 лет, врач-стоматолог. Женат, имеет дочь 6 лет, посещающую детский сад. Заболел 20 октября 2023 года, после перенесенного стресса, когда поднялась температура до 38°C, по-

явился кашель, головная боль, слабость. В связи с этим был поставлен диагноз острого респираторного заболевания и назначен амоксицилав, трекрезан, ингавирин без особого эффекта. Температура держалась на фебрильных цифрах 3 дня, после чего снизилась до 37,5°C и сохранялась на этом уровне более недели. Беспокоила слабость, умеренное першение в горле. Обратился за консультацией инфекциониста на 12-й день болезни. При осмотре: состояние удовлетворительное, температура 37,5°C, кожные покровы чистые, влажные. Пальпируются увеличенные лимфоузлы в шейной, подмышечной, паховой областях. Сыпи нет. При осмотре ротоглотки отмечена разлитая гиперемия, умеренное увеличение миндалин и гиперплазия фолликулов задней стенки глотки. В легких дыхание везикулярное. Пальпация живота безболезненная, пальпируется край печени +2 см ниже края реберной дуги, эластичный, безболезненный. Селезенка не увеличена. Физиологические отправления в норме.

Были назначены биохимические анализы, общий анализ крови, антитела к ЦМВ, классов IgM

Показатели лабораторных проб в динамике

Показатели	2 ноября	21 ноября	12 декабря
Лейкоциты	10×10 <sup>9</sup>	6,8×10 <sup>9</sup>	6,4×10 <sup>9</sup>
Лимфоциты, % (абс)	56 (5,6×10 <sup>9</sup> )	43 (2,9×10 <sup>9</sup> )	32 (2,1×10 <sup>9</sup> )
Нейтрофилы	32 (3,2×10 <sup>9</sup> )	45 (3,1×10 <sup>9</sup> )	56 (3,6×10 <sup>9</sup> )
ДНК ЦМВ, копий	4,6×10 <sup>5</sup>	отрицательно	отрицательно
а/CMVlgM, ЕД/мл	87	76	24
а/CMVlgG, ЕД/мл	12	40	117
Индекс avidности	сомнительно	43	79,3
Билирубин общий (свободный), мкмоль/л	38 (6)	27 (20)	31 (23)
АлАт, ЕД/л	212	25	23
АсАт, ЕД/л	121	23	21

и IgG, тест на авидность, ДНК ЦМВ методом ПЦР крови.

При первичном обследовании на 12-й день болезни в общем анализе крови обратило на себя внимание наличие лейкоцитоза  $10 \times 10^9$ /мл, абсолютного лимфоцитоза  $5,6 \times 10^9$ /мл, указывающего на вирусную этиологию болезни. На момент исследования атипичные мононуклеары обнаружены не были. Методом ИФА были обнаружены антитела к цитомегаловирусу класса IgM в высоком титре — 87 ЕД/мл. В крови методом ПЦР обнаружена вирусная ДНК в большом количестве —  $4,6 \times 10^5$  копий в мл. При этом концентрация антител класса IgG была незначительная — 12 ЕД/мл, а результат индекса авидности антител был сомнителен. Эти данные подтвердили наличие у пациента острой фазы ЦМВИ. Исследование крови на ВИЧ дало двукратно отрицательный результат.

В биохимическом анализе крови отмечен высокий уровень печеночных трансаминаз с преобладанием цитолитического компонента: уровень АлАТ выше 5 норм — 212 Ед/л, АсАТ — 3 нормы — 121 Ед/л. Кроме того, был повышен уровень билирубина до 38 мкмоль/л, преимущественно за счет связанной фракции (32 мкмоль/л). Это указывало на развитие органного поражения — цитомегаловирусного гепатита, поскольку маркеры вирусных гепатитов А, В, С были отрицательны, данных за иную этиологию процесса также не было. Таким образом, был установлен диагноз: острая приобретенная цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирусный гепатит.

С учетом данных обследования, наличия активного острого инфекционного процесса, поражения печени были назначены противовирусные препараты: ганцикловир по 500 мг 6 раз/сут в течение 7 дней, индукторы интерферона по схеме — меглюмина акридонацетат по 4 таблетки на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-и сутки, урсодезоксихолевая кислота 1000 мг в день — 1 месяц.

На фоне лечения отмечена быстрая положительная динамика. Через 3 недели нормализовались показатели общего и биохимического анали-

за крови, исчезла вирусная ДНК. Кроме того, отмечено нарастание количества антител ЦМВ класса IgG и степени их авидности, при этом количество антител класса IgM снизилось. Результаты обследования и их динамика представлены в таблице.

Данный клинический случай демонстрирует редкий вариант острой ЦМВИ у взрослого иммунокомпетентного пациента 36 лет, имеющего факторы риска: ребенок, посещающий ДДУ, профессиональный контакт с высоким риском воздушно-капельной передачи, после воздействия иммуносупрессивного фактора — стресса. При этом развилась клинически манифестная форма ЦМВИ с поражением печени. Учитывая нетипичный для ЦМВ возраст пациента, отсутствие клинического иммунодефицита, диагноз был установлен только через 2 недели после начала болезни. Несмотря на это, адекватная терапия привела к быстрому купированию симптомов заболевания и прекращению активности вируса.

Таким образом, врачам общеклинической практики необходимо учитывать данные эпиданамнеза в сочетании с провоцирующими факторами и клинической картиной, что позволит вовремя поставить диагноз и назначить правильную и своевременную этиотропную терапию.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

**Конфликта интересов** не отмечено.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. *Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей*. СПб: СпецЛит; 2006; 300 с. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. *Herpesvirusnye infektsii cheloveka. Rukovodstvo dlya vrachey* [Human herpesvirus infections. Guide for doctors]. Saint Petersburg: SpetsLit; 2006; 300 p.
- Полукчи А.К., Нартов П.В., Швайченко А.А., Волобуева О.В. *Герпесвирусная инфекция*. Под ред. Малого В.П. М: Эксмо; 2009; 304 с. Polukchi A.K., Nartov P.V., Shvaychenko A.A., Volobueva O.V. *Herpesvirusnaya infektsiya* [Herpes virus infection]. Maloy V.P. (editor). Moscow: Eksmo; 2009; 304 p.
- Прокопенко Е.И. Цитомегаловирусная инфекция по-

сле трансплантации почки: реальные достижения и перспективы изучения патогенеза, профилактики и лечения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2019; 21(3): 151–165, <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-3-151-165>. Prokopenko E.I. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation: real progress and prospects for pathogenesis research, prevention and treatment. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* 2019; 21(3): 151–165, <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-3-151-165>.

4. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M., Huprikar S., Chou S., Danziger-Isakov L., Humar A. The Third International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2018; 102(6): 900–931, <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002191>.

5. Львов Д.К. *Руководство по вирусологии. Вирусные инфекции человека и животных*. М: МИА; 2013; 1200 с. L'vov D.K. *Rukovodstvo po virusologii. Virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh* [Guide to Virology. Viral infections of humans and animals]. Moscow: MIA; 2013; 1200 p.

6. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы* 2014; 3: 35–40. Vikulov G.Kh. Human herpesvirus infections in the new millennium: classification, epidemiology, and sociomedical importance. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* 2014; 3: 35–40

7. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция. В кн.: *Лекции по инфекционным болезням. В 2 томах. Т. 2*. Под ред. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. М: ГЭОТАР-Медиа; 2022; 544 с. Shakhgildyan V.I. Tsitomegalovirusnaya infektsiya. V kn.: *Lektsii po infektsionnym boleznyam. V 2 tomakh. T. 2* [Cytomegalovirus infection. In: Lectures on infectious diseases. In 2 volumes. Vol. 2]. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2022; 544 p.

8. Минздрав России. *Цитомегаловирусная болезнь (ЦМВБ) у взрослых. Клинические рекомендации 2019*. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/565\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/565_1). Ministry of Health of Russia. *Tsitomegalovirusnaya bolezni' (TsmVB) u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii 2019* [Cytomegalovirus disease (CMVD) in adults. Clinical guidelines 2019]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/565\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/565_1).

9. Халдин А.А., Скворцова А.И., Анохина Л.С., Стовбун С.В., Кучеров В.А., Багаева М.И. Алгоритм ведения пациентов с цитомегаловирусной инфекцией. *Клиническая дерматология и венерология* 2017; 16(6): 100–106, <https://doi.org/10.17116/klinderma2017166100-106>. Haldin A.A., Skvorcova A.I., Anohina L.S., Stovbun S.V., Kucherov V.A., Bagaeva M.I. Management algorithm for patients with CMV infection. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2017; 16(6): 100–106, <https://doi.org/10.17116/klinderma2017166100-106>.

10. Шахгильдян В.И. Клинические рекомендации и реальная клиническая практика в диагностике и лечении цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2023; 11(1): 83–91, <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-83-91>. Shakhgildyan V.I. Clinical guidelines and real clinical practice in diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in pregnant patients and newborns. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2023; 11(1): 83–91, <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-83-91>.

11. Рымаренко Н.В., Вяльцева Ю.В. Проблемные вопросы лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции — разбор клинических случаев. *Журнал инфектологии* 2023; 15(4): 131–139, <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-131-139>. Rymarenko N.V., Vyaltseva Y.V. Challenging problems of congenital cytomegalovirus infection therapy: case study. *Zurnal infektologii* 2023; 15(4): 131–139, <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-131-139>.

12. Revello M.G., Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(4): 680–715, <https://doi.org/10.1128/cmr.15.4.680-715.2002>.

13. Bonaros N., Mayer B., Schachner T., Laufer G., Kocher A. CMV-hyperimmunoglobulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis. *Clin Transplant* 2008; 22(1): 89–87, <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2007.00750.x>.

14. Жукова Л.И., Ковалевская О.И., Лебедев В.В., Гордин В.Н. Приобретенная острая манифестная цитомегаловирусная инфекция у иммуносохранных взрослых больных. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2014;

19(1): 11–16, <https://doi.org/10.17816/EID40765>. Zhukova L.I., Kovalevskaya O.L., Lebedev V.V., Gorodin V.N. Acquired overt cytomegalovirus infection in immunocompetent adult patients. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni* 2014; 19(1): 11–16, <https://doi.org/10.17816/EID40765>.

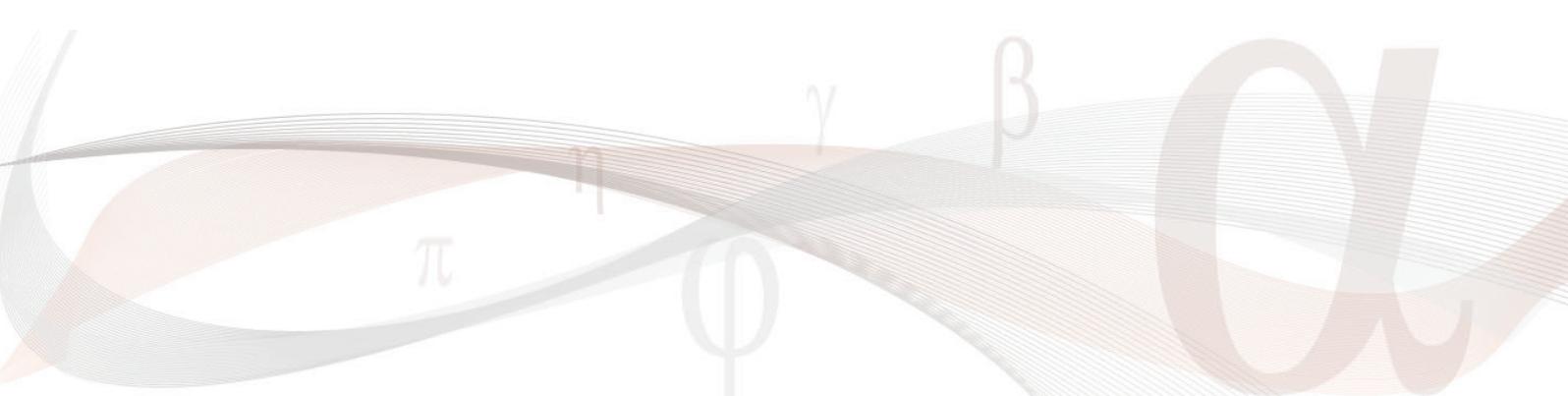
**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

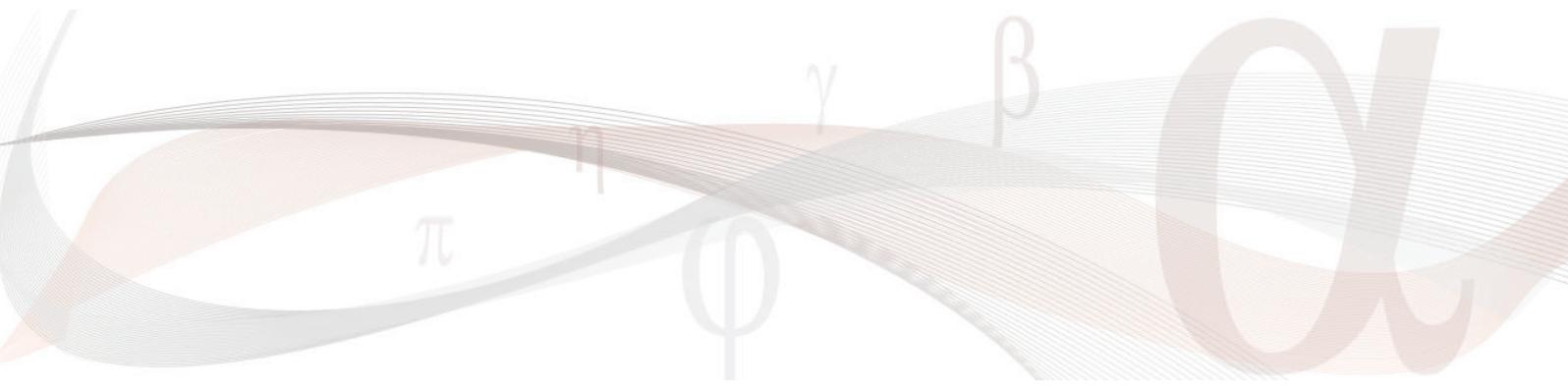
**Е. А. Михайлова**, к. м. н., доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород;

**В. В. Тезяев**, к. м. н., старший преподаватель кафедры хирургических болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород;

**Н. Г. Беляева**, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород.

**Для контактов:** Михайлова Елена Александровна, e-mail: [mikhailova\\_ea@ibbm.unn.ru](mailto:mikhailova_ea@ibbm.unn.ru)





## **ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК**

УДК 616-002.182

3.1.18 — внутренние болезни

Поступила 20.01.2025

**Е.Н. Соловьянова<sup>1</sup>, Л.В. Бердникова<sup>2</sup>, И.А. Пасхина<sup>2</sup>, И.С. Добротина<sup>1</sup>, О.Н. Авдеева<sup>2</sup>,  
Е.А. Атаманюк<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород

Саркоидоз — мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется образованием неказеифицирующихся эпителиоидных гранулем в различных органах, наиболее часто в легких, внутригрудных лимфатических узлах и коже. Вместе с тем в патологический процесс могут быть вовлечены и многие другие органы: печень, селезенка, сердце, глаза, околоушные железы, центральная нервная система, костный мозг, почки.

Поражение почек при саркоидозе в целом считается нечастым феноменом, что, вероятно, обусловлено малосимптомным течением и редким развитием терминальной почечной недостаточности.

Нами демонстрируется клинический случай поражения почек при саркоидозе в виде сочетания гранулематозного интерстициального нефрита с нефрокальцинозом и нефролитоиазом у молодого пациента.

**Ключевые слова:** саркоидоз; гранулематозный интерстициальный нефрит; нефрокальциноз; нефролитоиаз, гранулемы.

## CHALLENGES IN DIAGNOSING AND TREATING SARCOIDOSIS WITH KIDNEY INVOLVEMENT

E.N. Solovianova<sup>1</sup>, L.V. Berdnikova<sup>2</sup>, I.A. Paskhina<sup>2</sup>, I.S. Dobrotina<sup>1</sup>, O.N. Avdeeva<sup>2</sup>, E.A. Atamaniuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod

**Abstract.** Sarcoidosis is a multisystem inflammatory disease of unknown etiology, characterized by the formation of non-caseating epithelioid granulomas in various organs, most commonly the lungs, intrathoracic lymph nodes (ITLNs), and skin. However, many other organs can also be affected, including the liver, spleen, heart, eyes, parotid glands, central nervous system, bone marrow, and kidneys.

Renal involvement in sarcoidosis is generally considered an uncommon phenomenon, likely due to its often asymptomatic course and the rare development of end-stage renal disease.

Here, we present a clinical case of renal sarcoidosis in a young patient, manifesting as a combination of granulomatous interstitial nephritis with nephrocalcinosis and nephrolithiasis.

**Key words:** sarcoidosis; granulomatous interstitial nephritis; nephrocalcinosis; nephrolithiasis; granulomas.

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется образованием неказеифицирующихся гранул, поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1–3]. Для саркоидоза типично развитие заболевания в молодом возрасте и вариабельность клинического течения от спонтанного разрешения до хронического прогрессирующего процесса [1, 3].

Наиболее часто (до 90% случаев) при саркоидозе развивается поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), однако зачастую в патологический процесс вовлекаются и дру-

гие органы: кожа, печень, селезенка, центральная нервная система, глаза, почки и пр. [3–5].

Этиология саркоидоза окончательно не определена, но считается, что различные (инфекционные, неорганические и органические) агенты могут выступать триггерами и вызывать в генетически предрасположенном организме избыточный иммунный ответ, ведущий к формированию в различных органах и тканях специфических эпителиоидноклеточных гранул. Активированные макрофаги и Т-лимфоциты продуцируют цитокины и другие медиаторы, среди которых ключевую роль в органном поражении играют TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-18,  $\gamma$ -интерферон [6].

Саркоидоз является полигенным, многофакторным заболеванием [1, 3]. Исследования геномных ассоциаций выявили наследственные факторы, влияющие на вероятность развития саркоидоза и на многообразие его клинических проявлений [7]. Роль генетических факторов в развитии данного заболевания подтверждают случаи семейного саркоидоза [8].

Заболевание встречается во всем мире, поражает как мужчин, так и женщин всех рас и возрастов. Частота встречаемости саркоидоза зависит от возраста, пола, страны проживания и определяется в среднем как 16,5 на 100 тыс. населения у мужчин и 19,0 на 100 тыс. населения у женщин [3, 9]. Распространенность данного заболевания в России составляет от 22 до 47 на 100 тыс. взрослого населения [1, 3, 10].

Клиническое многообразие симптомов при саркоидозе обусловлено распространенностью гранулематозных поражений и их локализацией (в бронхолегочной системе и ВГЛУ, печени, селезенке, ЦНС, околоушных железах, сердце, глазах, почках и других органах).

Частота поражения почек при саркоидозе продолжает оставаться предметом изучения, по данным ряда авторов варьирует от 0,7 до 48% и характеризуется разнообразными клиническими и морфологическими проявлениями [1, 11, 12].

Чаще всего причиной поражения почек является нарушение обмена кальция с развитием мочекаменной болезни и нефрокальциноза [12]. К более редкому варианту поражения почек и мочевой системы при саркоидозе относится обструктивная нефропатия как следствие развития ретроперитонеального фиброза или сдавления мочеточников увеличенными лимфоузлами [13]. В литературе встречаются и единичные описания развития АА-амилоидоза при саркоидозе [14].

В основе развития тубулоинтерстициальных поражений почек, по мнению исследователей, лежат процессы инфильтрации интерстициальной ткани активированными Т-клетками и макрофагами с развитием морфологической картины грану-

лематозного интерстициального нефрита (ГИН) или тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) без гранулем [15, 16].

Гломерулярное поражение при саркоидозе встречается редко [11]. Вместе с тем спектр гломерулярной патологии при саркоидозе, описанной в литературе, довольно широк: мембранозная нефропатия [17], болезнь минимальных изменений [18], фокально-сегментарный гломерулосклероз [19, 20], иммуноглобулин А-нефропатия [21].

По мнению большинства исследователей, развитие гломерулопатий при саркоидозе связано с дисфункцией иммунной системы, приводящей к повышению продукции гранулемами цитокинов и повреждению структур клубочка [22–25].

Многообразие органных поражений и клинических проявлений саркоидоза определяет трудности диагностики заболевания.

Нами демонстрируется клинический случай диагностики и лечения сочетанного поражения почек у пациента с саркоидозом легких и лимфатических узлов.

\*\*\*

*Пациент Е., 34 лет. Житель Нижегородской области.*

Из анамнеза жизни: наследственность не отмечена. Аллергологический анамнез без особенностей. Курение, употребление алкоголя, иные вредные привычки отрицает. Эпидемиологический анамнез: туберкулез, вирусные гепатиты отрицает. Неблагоприятные профессиональные факторы отсутствуют.

Анамнез заболевания: считает себя больным с июля 2021 года, когда впервые стал отмечать эпизоды повышения артериального давления (АД) до 150 мм рт. ст., головные боли, слабость. Обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. При обследовании впервые было выявлено транзиторное повышение уровня креатинина крови до 199 мкмоль/л, при рентгенографии органов грудной клетки — картина двусто-

ронных интерстициальных изменений в легких. При МСКТ легких в августе 2021 года обнаружены двусторонние диффузные интерстициальные изменения, мелкие очаги в S2.6.9.10 обоих легких, лимфоаденопатия средостения (размеры лимфоузлов 16–17 мм с участками обызвествления). Для исключения туберкулеза легких и ВГЛУ пациент был направлен на консультацию в противотуберкулезный диспансер. В результате проведенного дообследования, включая повторные исследования мокроты на микобактерии туберкулеза, Диаскинтест, диагноз туберкулеза был отвергнут. Фибробронхоскопия с биопсией лимфатического узла не позволила выявить морфологически типичные для саркоидоза гранулематозные изменения.

В результате пациенту был установлен предварительный клинический диагноз: саркоидоз легких, ВГЛУ (морфологически не верифицированный), рентгенологическая стадия 2, активная фаза. Проводилось лечение пентоксифиллином, витамином Е. Гипотензивные препараты принимал нерегулярно. Данные о динамике уровня креатинина и АД за период 2021–2022 гг. отсутствуют.

В июле 2022 года пациент Е. вновь обратился в поликлинику по месту жительства в связи с нарастающей слабостью, жалобами на тошноту, снижение массы тела, головные боли, эпизоды повышения АД до 150–190 мм рт. ст. Спирометрия от 21.07.2022: объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) — 99% от должного, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 94% от должного, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — 105% (показатели легочной вентиляции в норме). При повторной МСКТ легких от 21.07.2022: признаки двусторонних диффузных интерстициальных и очаговых изменений, лимфоаденопатия средостения с обызвествлением лимфоузлов.

Картина без существенной динамики от 2021 г. (рис. 1).

Пациент госпитализирован 02.08.2022 в пульмонологический стационар ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» для дообследования и лечения.

Результаты дообследования: показатели спи-

рометрии — ОФВ<sub>1</sub> 99% от должного, ЖЕЛ 88% от должного (в пределах нормы). В ОАК от 03.08.2022 — Нв 136 г/л, эритроциты  $4,44 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $5,54 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $510 \times 10^9$ /л, лимфоциты 19,6%, моноциты 10,1%, базофилы 1,6%, эозинофилы 2%, нейтрофилы 66,7%, СОЭ 10 мм/ч. Выявлено повышение уровней креатинина (264 мкмоль/л), общего кальция (2,7 ммоль/л), мочевой кислоты (447 мкмоль/л), СРБ 16,2 мг/л. В ОАМ от 03.08.2022 — уд. вес 1020, рН 6,0, белок отр., лейкоциты 2 в п/зр., эритроциты 0 в п/зр. Суточная протеинурия 0,21 г. По УЗИ почек: диффузные изменения паренхимы обеих почек, толщина паренхимы 16 мм, конкремент 6 мм в чашечках левой почки. Проведены эхоКС (незначительный гидроперикард), ФГДС (неатрофический гастрит), УЗИ и гормоны щитовидной железы (без патологии). УЗИ брюшной полости



Рис. 1. МСКТ легких. Лимфоаденопатия средостения, интерстициальные и очаговые изменения в обоих легких

и предстательной железы (явления фиброза и кальцинаты предстательной железы), консультирован урологом.

Учитывая наличие клинической картины поражения легких и почек, выполнено лабораторное иммунологическое обследование для исключения системной патологии, в том числе анализ крови на антитела к базальной мембране клубочков (1,5 Ед/мл), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) (титр менее 1:40). Иммуноблот антинуклеарных антител отр. Таким образом, данных в пользу системной красной волчанки, синдрома Гудпасчера, АНЦА-ассоциированного системного васкулита не было получено. Установлен диагноз: хронический нефритический синдром. Хроническая болезнь почек (ХБП) 4-й стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EP1 26 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Диссеминированное заболевание легких не уточненное, ДНО.

11.08.2022 в целях верификации диагноза проведена нефробиопсия, по результатам которой выявлен мезангиопролиферативный гломеруло-нефрит вне обострения (мезангиальных клеток 3–4) на фоне слабо выраженных тубулоинтерстициальных изменений.

В качестве нефропротективной и гипотензивной терапии пациент продолжил прием Лозартана 50–100 мг в сутки. АД на фоне терапии достигло целевых значений (менее 130/70–79 мм рт. ст.), были даны также рекомендации по коррекции образа жизни: избегать переохлаждений, вирусных инфекций, пребывания на открытом солнце, интенсивных физических нагрузок, приема нефротоксичных препаратов; соблюдать диету с ограничением употребления соли до 5 г/сут, белка (0,8 г/кг/сут), продуктов, богатых калием, фосфором, кальцием, пуринами. В октябре–ноябре 2022 года вновь консультирован фтизиатром с повторным обследованием на туберкулез, ревматологом (в связи с жалобами на артралгии), пульмонологом. Данных за туберкулез и ревматологическую патологию не получено. Для решения вопроса о биопсии легких с целью уточнения диагноза па-

циент был направлен на консультацию торакального хирурга (не осуществил в связи с удовлетворительным самочувствием).

В июне 2023 года пациент экстренно госпитализирован в урологический стационар г. Н.Новгорода в связи с возникновением интенсивных болей в левой поясничной области с иррадиацией в бедро и паховую область. Повышение уровня креатинина крови при поступлении до 344 мкмоль/л. По МСКТ выявлен конкремент средней трети левого мочеточника. Произведена левосторонняя уретеролитотрипсия с внутренним стентированием левой почки, спустя месяц стент удален.

В период госпитализации выявлялось транзиторное нарастание креатинина крови до 460 мкмоль/л.

Для обследования и определения объема терапии в сентябре 2023 года пациент повторно был госпитализирован в нефрологический стационар ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». При обследовании выявлены гиперкальциемия (кальций общий 3,56 ммоль/л), креатинин крови 440,5 мкмоль/л, мочевины 13,77 ммоль/л, мочевого азота 413 мкмоль/л, суточная протеинурия 0,108 г. МСКТ легких без изменений в сравнении с 2022 годом. УЗИ брюшной полости и почек от 11.09.2023: со стороны печени, селезенки — без патологии, конкрементов почек не выявлено. Для уточнения морфологической картины нефропатии и определения тактики терапии 13.09.2023 проведена повторная биопсия почки.

Световая микроскопия. Проведены окраски: Г-Э, PAS-реакция, трихром по Массону.

В препарате 53 клубочка, глобально склерозированы 6 (11%). Оставшиеся клубочки не увеличены, большинство из них выглядят ишемизированными, без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности. Гломерулярные базальные мембраны немного утолщены, сморщены, одноконтурные.

Интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия занимают около 40–50% площади кортикальной паренхимы. Инфильтрация интерстиция мононуклеарами с явлениями тубулита

до 1–3 лимфоцитов на срез канальца. В интерстиции имеются 4 гранулемы, состоящие из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток, с лимфоидноклеточной реакцией (с примесью эозинофилов) на периферии без центральных участков некроза. Имеются профили канальцев с кальцификацией цитоплазмы тубулоцитов и интратубулярными отложениями микролитов солей кальция (фосфатов). Артерии и артериолы — без особенностей.

Иммунофлюоресценция: IgG — негативно, IgM — негативно, IgA — негативно, C3 — негативно, C1q — нет, Карра — негативно, Lambda — негативно, фибриноген — нет.

Заключение: гранулематозный интерстициальный нефрит. Нефрокальциноз. Ишемическая нефропатия. Глобальный гломерулосклероз (11%). Интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия 2–3-й ст.

Комментарии: данная морфологическая картина наиболее характерна для поражения почек при саркоидозе (рис. 2).

Учитывая совокупность клинико-лабораторных данных и результатов морфологического исследо-

вания почечной ткани, был установлен окончательный диагноз: саркоидоз с поражением почек по типу гранулематозного интерстициального нефрита, нефрокальциноза, нефролитиаза (конкремент левой почки, состояние после уретеролитотрипсии и стентирования левой почки от июля 2023 г.). ХБП 4-й стадии (СКФ по формуле СКД-EPI 19 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), легких и ВГЛУ, рентгенологически 2-я стадия, активная фаза, ДН0. Артериальная гипертензия 2-й ст., риск 3.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Саркоидоз» (утв. в 2022 г.) [3] пациенту была начата иммуносупрессивная терапия преднизолоном в дозе 40 мг/сут перорально в течение 4 недель с последующим снижением дозы по 5 мг в мес до минимальной поддерживающей, принимаемой в течение 12–24 мес. Кроме этого больной получал гипотензивную и уратснижающую терапию (лозартан 25–50 мг в сутки, аллопуринол 100 мг в сутки), омепразол 20 мг в сутки.

К апрелю 2024 г. доза преднизолона составила 7,5 мг/сут, креатинин крови снизился до 164 мкмоль/л, суточная протеинурия 0,7 г. По МСКТ легких

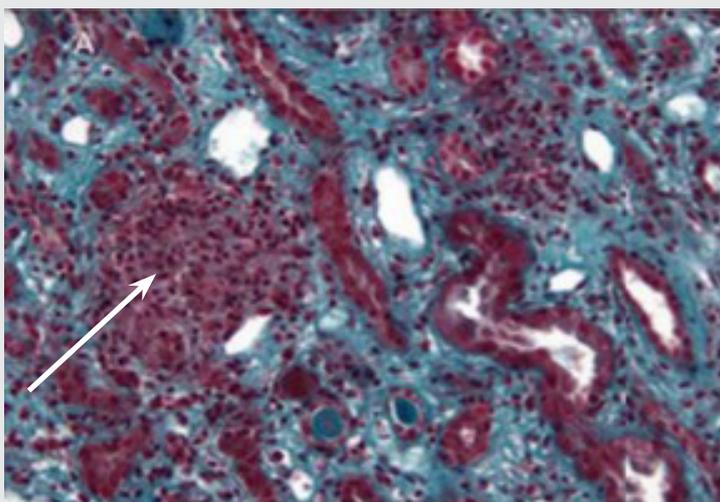


Рис. 2. Интерстициальная неказеифицирующая эпителиоидноклеточная гранулема (стрелка). Окраска — трихром по Массону

от 07.05.2024 — положительная динамика в виде уменьшения выраженности интерстициальных изменений и размеров ВГЛУ. С июня 2024 года на фоне снижения дозы преднизолона до 2,5 мг в сутки пациент отметил нарастание слабости, креатинин крови повысился до 205 мкмоль/л. Доза преднизолона вновь увеличена до 12,5 мг в сутки с последующим медленным снижением. По УЗИ почек от 07.09.2024: ПП (правая почка) 90/46 мм, паренхима 17 мм, ЛП (левая почка) 85/46 мм, паренхима 17 мм, конкремент левой почки.

При плановой повторной госпитализации в октябре 2024 года в НОКБ им. Н.А. Семашко состояние пациента было удовлетворительным, жалоб не предъявлял, АД 120/80 мм рт. ст., креатинин крови 181 мкмоль/л (СКФ по формуле СКД-EP1 41 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), мочевины 5,97 ммоль/л, кальций общий крови 2,39 ммоль/л, кальций с коррекцией на альбумин 2,33 ммоль/л, паратгормон 64 пг/мл, СРБ 0,1 мг/л, глюкоза 4,36 ммоль/л, общий белок крови 67,5 г/л, суточная протеинурия 0,18 г. Выполнена спирометрия: по сравнению с данными 27.08–09.10.2024 отмечен прирост ЖЕЛ (5,26–5,35 л). Пациенту при выписке рекомендовано продолжить прием преднизолона в дозе 7,5 мг в сутки по альтернирующей схеме (15 мг через день), наблюдение нефролога, пульмонолога.

\*\*\*

Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики саркоидоза с поражением легких, ВГЛУ и почек по типу гранулематозного интерстициального нефрита в сочетании с нефрокальцинозом и нефролитиазом. Для верификации диагноза и инициации иммуносупрессивной терапии высокую диагностическую значимость имеет нефробиопсия, особенно в ситуации прогрессирующего нарушения функции почек у лиц молодого возраста. Длительное лечение преднизолоном эффективно и необходимо для снижения активности и профилактики рецидивов саркоидоза.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Саркоидоз. Монография. Под ред. Визеля А.А. М: Атмосфера; 2010; 416 с. *Sarkoidoz. Monografiya* [Sarcoidosis. Monograph]. Vigel' A.A. (editor). Moscow: Atmosfera; 2010; 416 p.
2. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J* 1999; 14(4): 735–737, <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x>.
3. Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество»; Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»; Общероссийская общественная организация «Педиатрическое респираторное общество». *Саркоидоз. Клинические рекомендации 2022*. Interregional public organization "Russian Respiratory Society"; All-Russian public organization "Russian Scientific Medical Society of Therapists"; All-Russian public organization "Pediatric Respiratory Society". *Sarkoidoz. Klinicheskie rekomendatsii 2022* [Sarcoidosis. Clinical guidelines 2022].
4. Baughman R.P., Lower E.E., du Bois R.M. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361(9363): 1111–1118, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12888-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12888-7).
5. Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis. *N Eng J Med* 2007; 357(21): 2153–2165, <https://doi.org/10.1056/NEJMra071714>.
6. Сиповский В.Г., Трофименко И.И., Смирнов А.В., Титова В.А., Пирожков И.А., Сиповская Е.Б., Шумилина А.А., Иванова О.А. Случай диагностики и лечения гигантоклеточного гранулематозного интерстициального нефрита при саркоидозе. *Нефрология* 2013; 17(1): 102–110, <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-1-102-110>. Sipovsky V.G., Trofimenko I.I., Smirnov A.V., Titova V.A., Pirojkov I.A., Sipovskaya E.B., Shumilina A.A., Ivanova O.A. Case of diagnostics and treatment of giant cells granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis. *Nefrologiya* 2013; 17(1): 102–110, <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-1-102-110>.
7. Landi C., Carleo A., Cillis G., Rottoli P. Sarcoidosis: proteomics and new perspectives for improving

- personalized medicine. *Expert Rev Proteomics* 2018; 15(10): 829–835, <https://doi.org/10.1080/14789450.2018.1528148>.
8. Besnard V., Calender A., Bouvry D., Pacheco Y., Chapelon-Abric C., Jeny F., Nunes H., Planès C., Valeyre D. G908R NOD2 variant in a family with sarcoidosis. *Respir Res* 2018; 19(1): 44, <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0748-5>.
  9. Nunes H., Bouvry D., Soler P., Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 46, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-46>.
  10. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М., Авдеев С.Н., Амиров Н.Б., Баранова О.П., Борисов С.Е., Визель И.Ю., Ловачева О.В., Овсянников Н.В., Петров Д.В., Романов В.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, этиопатогенез, клиника. *Вестник современной клинической медицины* 2014; 7(4): 62–70, [https://doi.org/10.20969/VSKM.2014.7\(4\).62-70](https://doi.org/10.20969/VSKM.2014.7(4).62-70). Chuchalin A.G., Vizel A.A., Ilkovich M.M., Avdeev S.N., Amirov N.B., Baranova O.P., Borisov S.E., Vizel I.Yu., Lovacheva O.V., Ovsyannikov N.V., Petrov D.V., Romanov V.V., Samsonova M.V., Solovyova I.P., Stepanian I.E., Tyurin I.E., Cherniayev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M. Diagnosis and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliative clinical recommendations. Part I. Classification, etiopathogenesis, clinic. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny* 2014; 7(4): 62–70, [https://doi.org/10.20969/VSKM.2014.7\(4\).62-70](https://doi.org/10.20969/VSKM.2014.7(4).62-70).
  11. Berliner A.R., Haas M., Choi M.J. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(5): 856–870, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.07.022>.
  12. Bergner R., Löffler C. Renal sarcoidosis: approach to diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24(5): 513–520, <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000504>.
  13. Miyazaki E., Tsuda T., Mochizuki A., Sugisaki K., Ando M., Matsumoto T., Sawabe T., Kumamoto T. Sarcoidosis presenting as bilateral hydronephrosis. *Intern Med* 1996; 35(7): 579–582, <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.35.579>.
  14. Мухин Н.А., Козловская Н.Л., Корнев В.М., Копейкина М.В., Чегаева Т.В. Амилоидоз при саркоидозе. *Терапевтический архив* 1984; 56(7): 115–117. Mukhin N.A., Kozlovskaya N.L., Kornev V.M., Kopeykina M.V., Chegaeva T.V. amyloidosis in sarcoidosis. *Terapevticheskii arkhiv* 1984; 56(7): 115–117.
  15. Никитина Е.Н., Повилайтите П.Е., Мационис А.Э. Случай внелегочного саркоидоза с поражением почек. *Нефрология* 2014; 18(5): 76–79. Nikitina E.N., Povilaytite P.E., Matsionis A.E. Case of extrapulmonary sarcoidosis with renal injury. *Nefrologiya* 2014; 18(5): 76–79.
  16. Дворецкий Л.И., Кривушкин С.А., Столяревич Е.С., Скрынникова Е.А., Степанченко А.П., Колендо С.Е. Случай гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита у больного саркоидозом легких. *Терапевтический архив* 2020; 92(6): 81–83, <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000608>. Dvoretzky L.I., Krivushkin S.A., Stolyarevich E.S., Skrynnikova E.A., Stepanchenko A.P., Kolendo S.E. A case of granulomatous tubulointerstitial nephritis in a patient with pulmonary sarcoidosis. *Terapevticheskii arkhiv* 2020; 92(6): 81–83, <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000608>.
  17. Knehtl M., Debiec H., Kamgang P., Callard P., Cadranet J., Ronco P., Boffa J.J. A case of phospholipase A2 receptor-positive membranous nephropathy preceding sarcoid-associated granulomatous tubulointerstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(1): 140–143, <https://doi.org/10.1053/ajkd.2010.09.015>.
  18. Parry R.G., Falk C. Minimal-change disease in association with sarcoidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(10): 2159–2160, <https://doi.org/10.1093/ndt/12.10.2159>.
  19. Lee S.M., Michael A.F. Focal glomerular sclerosis and sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102(11): 572–575.
  20. Соловьянова Е.Н., Филина Л.В., Боровков Н.Н., Яркова Н.А. Хронический гломерулонефрит: диагностика и клиника. Н.Новгород: НижГМА; 2017; 117 с. Solov'yanova E.N., Filina L.V., Borovkov N.N., Yarkova N.A. *Khronicheskii glomerulonefrit: diagnostika i klinika* [Chronic glomerulonephritis: diagnostics and clinical features]. Nizhny Novgorod; 2017; 117 p.
  21. Корнев В.М., Козловская Л.В., Фомин В.В., Попова Е.Н., Моисеев С.В., Таронишвили О.И., Кондарова О.В., Варшавский В.А., Голицына Е.П. IgA-нефропатия с нефротическим синдромом как внелегочное проявление саркоидоза. *Клиническая медицина* 2005; 83(6): 83–86. Kornev V.M., Kozlovskaya L.V., Fomin V.V., Popova E.N., Moiseev S.V., Taronishvili O.I., Kondarova O.V., Varshavskiy V.A., Golitsyna E.P. IgA-nephropathy with nephrotic syndrome as an extrapulmonary manifestation of sarcoidosis. *Klinicheskaya medicina* 2005; 83(6): 83–86.

Popova Ye.P., Moiseyev S.V., Taronishvili O.I., Kondarova O.V., Varshavsky V.A., Golitsina Ye.P. IGA-nephropathy with nephrotic syndrome as an extrapulmonary manifestation of sarcoidosis. *Klinicheskaya meditsina* 2005; 83(6): 83–86.

22. Agostini C., Adami F., Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(1): 71–76, <https://doi.org/10.1097/00002281-200001000-00012>.

23. Stehlé T., Joly D., Vanhille P., Boffa J.J., Rémy P., Mesnard L., Hoffmann M., Grimbert P., Choukroun G., Vrtovsni F., Verine J., Desvaux D., Walker F., Lang P., Mahevas M., Sahali D., Audard V. Clinicopathological study of glomerular diseases associated with sarcoidosis: a multicenter study. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 65, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-65>.

24. Стелье Т., Джоли Д., Ванилл Ф., Боффа Ж.-Ж., Реми Ф., Меснар Л., Хоффман М., Гримбер Ф., Шукру Г., Вртовсник Ф., Верин Д., Десво Д., Волкер Ф., Ланг Ф., Махевас М., Сахали Д., Одар В. Клинико-патологическое многоцентровое исследование гломерулопатий, ассоциированных с саркоидозом. *Нефрология* 2014; 18(1): 14–24. Stehle T., Joly D., Vanhille P., Boffa J.-J., Remy P., Mesnard L., Hoffmann M., Grimbert P., Choukroun G., Vrtovsni F., Verine J., Desvaux D., Walker F., Lang P., Mahevas M., Sahali D., Audard V. Clinicopathological study of glomerular diseases associated with sarcoidosis: a multicenter study. *Nefrologiya* 2014; 18(1): 14–24.

25. Naderi S., Amann K., Janssen U. Renal involvement in sarcoidosis: histologic findings and clinical course. *Nephrology Point of Care* 2019; 5(4): 1–7, <https://doi.org/10.1177/2059300719834928>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Е.Н. Соловьянова**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный специалист-нефролог Министерства здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород;

**Л.В. Бердникова**, к.м.н., врач-нефролог пульмонологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

**И.А. Пасхина**, зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

**И.С. Добротина**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**О.Н. Авдеева**, врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

**Е.А. Атаманюк**, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

**Для контактов:** Соловьянова Елена Николаевна,  
e-mail: elenas-nn@mail.ru

# ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

## «ARTE ET HUMANITATE, LABORE ET SCIENTIA» — ИСКУССТВОМ И ЧЕЛОВЕКОЛЮБИЕМ, ТРУДОМ И ЗНАНИЕМ

### (К 210-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Е.Б. ЕШЕ)

Поступила 19.02.2025

**Е.А. Чижова, С.В. Немирова**

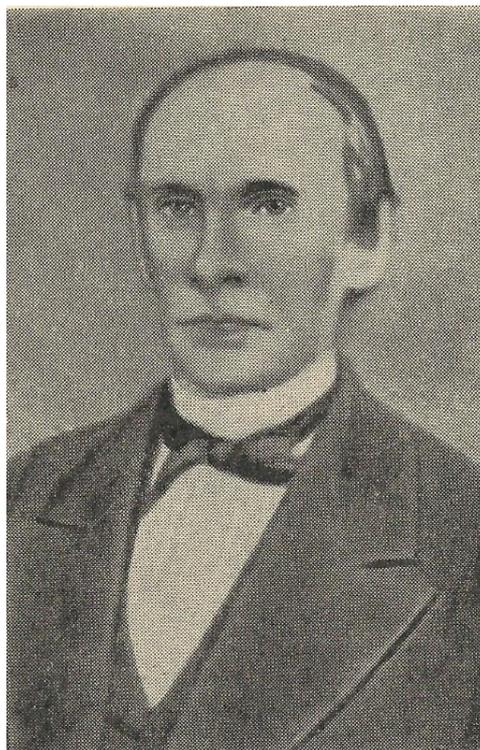
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

В середине XIX века в Нижнем Новгороде работал талантливый хирург, доктор медицины, опытный администратор больничного дела, ученик Н. И. Пирогова **Егор Богданович Еше**.

Егор Богданович Еше (настоящее имя — Георг Эммануэль) родился 13 (25) февраля 1815 г. в семье Готтлоба Вениамина Йеше (Еше) (нем. Gottlieb Benjamin Jaesche) в Дерпте (ныне Тарту, Эстония). Его отец — немецкий философ, ученик Иммануила Канта, был профессором теоретической и практической философии Императорского Дерптского университета.

В 1833 г. Е.Б. Еше поступил на медицинский факультет этого университета, где курс хирургии преподавал молодой профессор Н.И. Пирогов, занявший кафедру хирургии после ухода в отставку профессора И.Ф. Мойера. Небезынтересно отметить, что Егор Еше испытывал уважение к Николаю Ивановичу Пирогову, с которым у него установились дружеские отношения, сохранившиеся на всю жизнь.

В 1838 г. он окончил медицинский факультет Дерптского университета и в этом же году успешно защитил диссертацию на степень доктора медици-



ны на тему «О легочной апоплексии» («De apoplexia pulmonali»), написанную на латинском языке. В диссертации он писал о работах Рене Лаэннека, цитировал труды Джованни Морганьи, Иоганна Мюллера, Жана Крювелье и других знаменитых ученых. В своем исследовании Е.Б. Еше попытался выяснить связь нервной системы с процессами, происходящими в легких, и дал ряд рекомендаций по вопросам дифференциальной диагностики различных форм легочной апоплексии.

Последующие два года (1838–1839 гг.) Е.Б. Еше работал в хирургических клиниках Берлина, Вюрцбурга, Вены и Парижа, а вернувшись в Россию, занимался врачебной практикой в больницах Риги, Петербурга, Минска, Саранска, Пензы и Нижнего Новгорода.

В 1844 г. Е.Б. Еше написал «Очерки пластической хирургии» («Beiträge für plastischen Chirurgie»). Примечательно, что тексту предпослано посвящение: *«Своему высокопочитаемому Учителю и Другу д-ру Н.И. Пирогову, статскому советнику и кавалеру, профессору Императорской медико-хирургической академии в С.-Петербурге, посвящает Автор».*

Из истории отечественной медицины известно, что Н.И. Пирогов занимался и вопросами методики кожно-пластических операций. Их продолжали разрабатывать его ученики и последователи, одним из которых был Е.Б. Еше — автор оригинального способа местной пластики дугообразными лоскутами, сближаемыми методом ротации. Его монография стала первой в России, посвященной данному вопросу.

Нельзя не отметить тот факт, что Е.Б. Еше явился одним из пионеров применения эфирного наркоза в повседневной хирургической практике. 20 августа 1847 года он вместе с коллегой в Пензенской больнице приказа общественного призрения впервые провел операцию под общим эфирным обезболиванием «при вырезывании камня из мочевого пузыря у 30-летнего мужчины».

С мая 1855 года и до конца жизни Е.Б. Еше жил и работал в Нижнем Новгороде. Егор Богданович

заял должность старшего (главного) врача больницы приказа общественного призрения (с 1965 г. — Нижегородской губернской земской больницы) и одновременно стал заведовать хирургическим отделением. Под руководством Еше эта больница стала образцовым учреждением. Территория ее была обнесена чугунной решеткой, вокруг здания были разбиты цветники, в корпусах соблюдалась чистота. Больница обслуживала население города и губернии, в ней также получали помощь военнослужащие гарнизона и полков, расквартированных в Нижнем Новгороде. Здесь производились вскрытия умерших нижегородцев и обсуждались полученные результаты. Е.Б. Еше, помимо административной работы, не оставил практическую деятельность хирурга. Он также занимался акушерством и гинекологией, оперативным лечением глазных и ушных болезней, проводил операции у онкологических больных.

Е.Б. Еше оперировал в Нижегородской больнице удельного ведомства, приглашаемый туда старшим врачом больницы хирургом К.К. Боянусом.

Важно подчеркнуть, что Егор Богданович Еше принес в Нижний Новгород образ мыслей великого русского хирурга Н.И. Пирогова, предложил ряд новых оригинальных хирургических методов лечения, в том числе операции при раке губы, завороте и вывороте век. Интересно заметить, что в трудах Н.И. Пирогова упоминается операция на веках «по способу Еше», которую успешно выполнил врач Георгий Викентьевич Адельман в Дерпте.

Имя Егора Богдановича Еше вошло в историю хирургии. О «способе Еше» в своей книге «Операции на поверхности человеческого тела» (1865 г.) написал профессор Ю.К. Шимановский, называя автора — «Еше из Нижнего Новгорода». О методиках Е.Б. Еше упоминает и Н.Н. Блохин в труде «Кожная пластика» (1955 г.).

Е.Б. Еше разработал и рекомендовал средство для лечения заболеваний кишечника, заменяющее оперативное лечение. Не вдаваясь в обсуждение полной целесообразности даваемых им рекомендаций, можно с уверенностью сказать, что

данное предложение вытекало из стремления по возможности заменить тяжелое для больного оперативное вмешательство консервативными видами лечения.

За свою профессиональную деятельность Е.Б. Еще опубликовал около 100 статей и научных докладов. В его научных работах особенно подчеркивалось, что хирургу необходимо считаться с общим состоянием больного, учитывать его силы. Егор Богданович писал о большом влиянии нервной системы и психических переживаний человека на течение болезни.

Деятельность Егора Богдановича Еще в нижегородский период характеризовалась передовой общественной направленностью. Он был в числе инициаторов создания Научно-практического общества нижегородских врачей, которое начало свою деятельность в 1861 году и стало одним из первых в России. Устав общества был утвержден 12 апреля 1862 года. Первым председателем (президентом) общества стал доктор медицины Егор Богданович Еще.

На заседаниях общества обсуждались новые теории и практические методы лечения, вопросы заболеваемости и смертности населения, борьбы с эпидемиями. Общество издавало бесплатные брошюры для населения, помогало своим коллегам, работавшим в сельской местности.

Е.Б. Еще был активным участником всех заседаний общества: демонстрировал патолого-анатомические препараты, выступал с докладами. Так, например, 1 июня 1865 г. он сделал доклад на тему «О самом полезном приготовительном образовании к занятию медициной», в котором ратовал за необходимость увеличения числа медицинских работников в России и предлагал прививать интерес к медицине со школьной скамьи: «А в гимназиях университетских городов профессора могли бы...взять на себя чтение лекций по поводу своих специальных предметов...»

Необходимо также отметить, что Егор Богданович пропагандировал наркоз и антисептическую обработку ран, новые методы хирургии. Благодаря

ему врачи, члены общества, имели возможность повысить квалификацию и участвовать в научной и общественной жизни.

В 1865 г. по инициативе и на средства общества врачей в Нижнем Новгороде была открыта Александровская лечебница для приходящих малоимущих больных на углу Варварки и Б.Солдатской улицы. Позже к ней было пристроено здание Мариинского родовспомогательного заведения. Бесплатный прием больных вели 15 врачей, в числе которых был Егор Богданович. Наиболее нуждающихся обеспечивали бесплатными лекарствами.

Е.Б. Еще был тесно связан с научными кругами столицы и других городов России. Он часто выступал с докладами на заседаниях Московского общества врачей, публиковал статьи и отчеты о работе нижегородских больниц в журнале «Медицинский вестник», медицинских газетах Санкт-Петербурга, Москвы и др. Заслуживает внимания отчет Е.Б. Еще в «Русской медицинской газете», где он предлагал в каникулярное время направлять в уезды опытных врачей и преподавателей для помощи молодым специалистам, повышения их квалификации.

В последние годы жизни Е.Б. Еще состоял помощником инспектора врачебной управы Нижегородской губернии, а также оказывал помощь как оператор-консультант в губернской земской больнице.

Егор Богданович Еще дослужился до одного из высших чинов Российской империи — чина статского советника (гражданский чин V класса по Табели о рангах. Соответствовал чину бригадира, который занимал промежуточное положение между чином полковника и первым генеральским чином — генерал-майора).

Доктор Еще заслуженно пользовался большой популярностью и уважением у нижегородцев. Его с полным основанием можно считать зачинателем хирургии не только в Нижнем Новгороде, но и в губернии.

Умер Е.Б. Еще в Нижнем Новгороде 9 (21) декабря 1876 г. на 61-м году жизни.

После его смерти Нижегородское общество врачей постановило в память о нем содержать «беднейшего воспитанника» в Нижегородской мужской гимназии.

Имя доктора медицины Егора Богдановича Еше вошло в историю нижегородской медицины и здравоохранения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вагнер Е. А., Кулешова З. Д. К истории ротационного метода кожной пластики. *Хирургия* 1974; 3: 136–139.
2. Егор Богданович Еше. В кн.: Дмитриева В. И. *Врачи-нижегородцы*. Горький; 1960; с. 19–25.
3. Макаров И. А. *Нижний Новгород. Имена из архивных папок, 1221–1917 гг. Биографический справочник*. Н. Новгород: НОВО; 2011; 254 с.
4. Ожерельев А. А. Зачинатели хирургии и высшего медицинского образования в Н. Новгороде и Нижегородской губернии. В кн.: *Нижегородцы в естествознании и медицине (доклады на историко-медицинской конференции, заслушанные в октябре 1957 года)*. Горький; 1959; с. 62–65.
5. Еше (Jäsche) Готтлоб Вениамин. В кн.: Пустарна-

ков В. Ф. *Университетская философия в России. Идеи. Персоналии. Основные центры*. СПб: Изд-во Русского Христианского гуманитарного института; 2003; с. 388.

6. Чижова Е. А., Кустова Н. А. Н. И. Пирогов и нижегородская медицина. *Медицинский альманах* 2020; 4: 90–96.

7. Чижова Е. А., Немирова С. В. Ученик и единомышленник Н. И. Пирогова — Егор Богданович Еше. *Нижегородский медицинский журнал* 2006; 2: 207–209.

8. Чижова Е. А., Светозарский С. Н. Немецкие имена в Нижегородской медицине. *Медицинский альманах* 2014; 1: 21–23.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Е. А. Чижова**, зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**С. В. Немирова**, к. м. н., проректор по молодежной политике и воспитательной деятельности, доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

**Для контактов:** Чижова Елена Александровна, e-mail: chizhova\_e@pimunn.net

## НИЖЕГОРОДСКИЙ НИИЭМ ИМ. АКАДЕМИКА И.Н. БЛОХИНОЙ РОСПОТРЕБНАДЗОРА В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

**Н.Н. Зайцева, В.В. Королева, М.С. Снегирева**

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород

Поступила 25.02.2025

В дело Победы в Великой Отечественной войне внесли свою лепту не только военные, сражавшиеся на передовой, но и советские граждане, в том числе работники санитарно-эпидемиологической службы, работавшие в тылу, не жалея сил, времени для разгрома ненавистных фашистских захватчиков. Основной задачей микробиологов и эпидемиологов в годы войны была разработка эффективных методов и средств, позволяющих предотвратить возникновение и распространение инфекционных заболеваний, как на фронте, так и в тылу. Не остался в стороне и Горьковский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии (Горьковский НИИЭМ), ныне ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, который ведет свою историю с 1919 года.

В марте 1940 года директором института была назначена Антонина Николаевна Мешалова, возглавлявшая учреждение в тяжелые военные и первые послевоенные годы.



**А.Н. Мешалова — директор Горьковского НИИЭМ в 1940–1953 гг.**

К началу Великой Отечественной войны (ВОВ) институт сформировался как научно-производственный комплекс, что позволило оперативно включиться в разработку средств противоэпидемической защиты Красной армии и населения страны. Благодаря незаурядному организаторскому таланту А.Н. Мешаловой, а также при поддержке коллектива и местных, государственных, партийных органов власти практически с нуля в институте был организован производственный отдел и начат выпуск целого ряда диагностических и лечебных препаратов.

Институт был, по сути, самым близким к фронту санитарно-эпидемиологическим учреждением, сумевшим полностью взять на себя выпуск продукции эвакуированных предприятий аналогичного профиля. В короткие сроки коллектив разработал и освоил новую номенклатуру препаратов, выпу-

ская их в необходимых для отечественного здравоохранения количествах.

В 1941 году Горьковский НИИЭМ выпускал 4 препарата: дифтерийный анатоксин, дизентерийный бактериофаг жидкий, брюшнотифозную вакцину, «дизентерийные» таблетки. В 1942 году, по плану Наркомздрава СССР, в институте начинается производство уже 10 бактериальных препаратов, из которых 3 — новые: монофаг, жидкая моновакцина, дизентерийная жидкая вакцина. Идет постоянное наращивание производства. В 1943 году осваивается производство еще 4 новых препаратов: дифтерийной сыворотки, монотаблеток, дизентерийной подкожной вакцины, выпускаются раневые фаги. В 1944 году к ним добавляется еще 3 новых препарата: сухой дизентерийный бактериофаг, брюшнотифозный бактериофаг, пентавакцины. К началу 1945 года институт осваивает произ-



Сотрудники биохимической лаборатории за работой

водство дифтерийной сыворотки. Всего за период 1940–1945 гг. было освоено 18 наименований новых профилактических и лечебных препаратов, которыми бесперебойно снабжались Красная армия и гражданское население.

В годы Великой Отечественной войны в институте разрабатывались новые методы ускоренной диагностики брюшного и сыпного тифов, дизентерии, газовой гангрены. Вследствие отсутствия хлебных дрожжей и мяса для варки сред для культивирования вакцинных культур данные компоненты были заменены наиболее доступным казеином. Для решения этой задачи в институте в начале войны была организована экспериментальная лаборатория, а в 1945 году — биохимическая.

Для обеспечения все возрастающего плана выпуска продукции проводилась работа по расширению лабораторно-производственной базы, быстрому освоению новых площадей, приспособлению их к производственной работе. Выделенные для этих целей площади не имели водопровода, электроосвещения и пр. Сотрудники института своими силами обеспечили ремонт и приспособление помещений: была выполнена подводка электросети на расстояние 1 км и водопроводная

сеть на расстояние 800 м. Таким образом, начав производственную работу в 1940 году на площади в 300 м<sup>2</sup>, в 1944 году Горьковский НИИЭМ уже имел 5000 м<sup>2</sup> полезной площади для производства, свои конюшни на 50 лошадей, виварий для подопытных животных.

Руководством института проводилась большая работа по подготовке кадров. Часть специалистов научно-исследовательского отдела была перепрофилирована для производственной работы, открыты курсы по подготовке лаборантов, препаратов и автоклавщиков. Ежегодно в институте проводились курсы повышения квалификации и технические минимумы знаний. Курсовыми мероприятиями были также охвачены лаборанты и препараты районных медицинских пунктов.

Вместе с тем, несмотря на тяжелые условия работы, в институте проводили интенсивные научные исследования, результаты которых обсуждались на заседаниях Ученого совета, конференциях; защищали диссертации; осуществляли подготовку высококвалифицированных научных кадров для собственных нужд, потребностей области и фронта. В институте проходили стажировки врачи-бактериологи, токсикологи и лаборанты ин-



Подготовительные работы в производственном отделе Горьковского НИИЭМ



Курсы повышения квалификации на базе института



Заседание Ученого совета института

фекционных госпиталей и санэпидотрядов. В 1943 году Горьковский НИИЭМ участвовал в межинститутской научной конференции в Москве, где представил 5 докладов. В 1944 году аналогичная конференция прошла в г. Горьком, в ней принимали участие институты Казани, Вологды, Кирова, Молотова и Москвы. В 1945 году институт организовал три межрайонные научные конференции в районах Горьковской области.

В самом начале войны ряд сотрудников института ушли на фронт: это врач-бактериолог А.С. Болдырева, врач вакцинного отделения Б.М. Подольский, заместитель директора по хозяйственной части М.М. Наумов, заведующий хозяйством П.Н. Величко и многие другие. Врач А.И. Хохлова возглавила один из крупных эвакуогоспиталей г. Горького. Другие, пройдя боевой путь в действующей армии во время войны, впослед-

ствии пришли на работу в институт и оставили о себе яркий след в памяти следующих поколений ученых и сотрудников: М.Д. Алейник, Е.Е. Белов, Л.А. Блит, Н.С. Горбунов, Ю.В. Гусев, П.Н. Долгих, А.И. Жидков, А.Д. Мясников, Л.С. Носова, Н.Н. Пантелеев, Т.М. Турчина, Р.Н. Черепенин, Б.С. Ханицкий. В историю института навсегда вписаны имена сотрудников, работавших в самое тяжелое для страны время, в годы Великой Отечественной войны: А.Н. Мешалова, Е.И. Миролюбова, Ф.Т. Гринбаум, Г.И. Греннаус, З.И. Галунина, Н.Н. Глезерова, Е.И. Житова, А.И. Мельникова, Л.А. Кароян, В.Н. Модератова, М.А. Зацепина, А.И. Побережская, В.В. Святицкая, С.А. Семичёва, Л.И. Хижнякова и многие другие.

К сожалению, с каждым годом становится все меньше и меньше тех, кто может передать реальные события военных лет. Мы не должны забы-

вать ни ратного, ни трудового подвига народа, отстоявшего независимость нашей Родины и освободившего другие страны от фашистского гнета и порабощения.

80 лет назад закончилась Великая Отечественная война. С течением времени все грандиознее видится этот беспримерный военный и трудовой подвиг тех, кто положил столько сил, выдержки, проявил мужество и отвагу в борьбе за здоровье, свободу, светлое будущее людей.

Вечная им память и благодарность потомков!

### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Н. Н. Зайцева**, д.м.н., директор ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

**В. В. Королева**, научный сотрудник отдела научного планирования и информационно-аналитической работы ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

**М. С. Снегирева**, к.б.н., ученый секретарь, ведущий научный сотрудник отдела научного планирования и информационно-аналитической работы ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород.

**Для контактов:** Снегирева Мария Сергеевна,  
e-mail: sci.secr.nniiem@yandex.ru