

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 17, № 3 (99) Май-Июнь 2022 г.

Редакционная коллегия

Гл. редактор - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

Заместители главного редактора: проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, чл.-кор. РАН, проф. В.Н.Павлов

Члены редакционной коллегии: проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. А.Р.Асадуллин (Уфа); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валинуров (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Июшин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишников (Самара); проф. Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. М.Клейн (США); проф. И.В.Клошкин (Казань); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логутова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Б.Ш.Минасов (Уфа); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); проф. О.В.Скороходкина (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренок (Волгоград); проф. Удо Обертале (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**

Адрес редакции, издателя,
типографии:
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Телефон (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru
<http://mvb-bsmu.ru/>

Зав. редакцией -
Научный редактор -
Технический редактор -
Художественный редактор -
Корректор -
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко
доц. А.Н. Ишмухаметова
доц. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
Н.Р. Галимова

Дата выхода: 30.06.2022
Формат 60×84 1/8
Условных печатных листов – 8,72
Заказ № 55
Тираж 500 экз.
12+
Цена 800 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017
Подписной индекс в каталоге «Почта России» ПМ433
ISSN 1999-6209

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN
FEDERATION

HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT

UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 17, Number 3 (99), May-June, 2022

Editorial Board:

Editor-in-Chief – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

Associate Editors: Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences

Editorial Director – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

Editorial Board Members: Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

Editorial Committee:

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.R.Asadullin (Ufa); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmudinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. B.Sh.Minasov (Ufa); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. O.V.Skorohodkina (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutel'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chershnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles
of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation**

Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.

Editorial Office:

3 Lenin str., Ufa 450008
Republic of Bashkortostan
Russian Federation
Tel.: (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru

Scientific Editor	Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova
Technical Editor	Assoc. Prof. I.M. Nasibullin
Art Editor	N.I. Rovneyko
Russian editing	N.A. Bragina
English editing	N.R. Galimova
http://mvb-bsmu.ru/	

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2022

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- | | | |
|--|----|---|
| А.И. Борисова, Е.С. Галимова, Э.Ф. Кабирова,
Д.О. Каримов, А.Б. Бакиров, Е.Р. Абдрахманова, Н.Р. Газизова
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ФЕНОТИПА И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ | 5 | A.I. Borisova, E.S. Galimova, E.F. Kabirova,
D.O. Karimov, A.B. Bakirov, E.R. Abdrahmanova, N.R. Gazizova
ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS
WITH BRONCHIAL ASTHMA DEPENDING
ON THE PHENOTYPE AND SEVERITY OF THE DISEASE |
| И.В. Гребенникова, О.В. Лидохова, А.В. Макеева,
В.И. Болотских, А.А. Бердников, А.П. Савченко, Ю.В. Блинова
КЛИНИЧЕСКОЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ ПРИ COVID-19:
РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 10 | I.V. Grebennikova, O.V. Lidokhova, A.V. Makeeva,
V.I. Bolotskikh, A.A. Berdnikov, A.P. Savchenko, Yu.V. Blinova
CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE
OF LEUKOCYTE INDICES IN COVID-19:
A RETROSPECTIVE STUDY |
| Л.В. Генералова, О.А. Бургасова, Л.В. Колобухина,
В.Б. Тетова, В.А. Гушин, Г.Г. Мелконян, Е.А. Генералов
COVID-19: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ | 15 | L.V. Generalova, O.A. Burgasova, L.V. Kolobukhina,
V.B. Tetova, V.A. Gushchin, G.G. Melkonyan, E.A. Generalov
COVID-19: CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES
DEPENDING ON COMORBID PATHOLOGY |
| Л.Р. Зеленцова, Г.Э. Кузнецов, Л.Р. Тенчурина
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ
У ЖЕНЩИН ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА | 19 | L.R. Zelentsova, G.E. Kuznetsov, L.R. Tenchurina
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PERIMENOPAUSAL
WOMEN |
| М.Н. Вильданов, Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова
ОЦЕНКА БОЛЕВЫХ ОЩУЩЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ ПО АВТОРСКОЙ
ПРОГРАММЕ ДЛЯ ЭВМ | 24 | M.N. Vildanov, L.P. Gerasimova, T.S. Chemikosova
ASSESSMENT OF PAIN IN PATIENTS WITH ORAL LICHEN
PLANUS USING THE AUTHOR'S PROGRAM |
| В.А. Руденко, Л.Н. Какаулина, И.В. Верзакова
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
ДИАГНОСТИКИ ПАНКРЕАТОГЕННЫХ ЖИДКОСТНЫХ
СКОПЛЕНИЙ | 28 | V.A. Rudenko, L.N. Kakaulina, I.V. Verzakova
PREDICTIVE USEFULNESS FOR ULTRASOUND
OF PERIPANCREATIC FLUID COLLECTIONS |

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- | | | |
|---|----|--|
| А.Т. Цецев, Ю.Н. Карпенко, Е.Ю. Тумилович, Н.М. Игидов
ВЫБОР УСЛОВИЙ ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕС-
КОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 2-АМИНО-
ПИРРОЛА С ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ | 32 | A.T. Tsechoev, Y.N. Karpenko, E.Y. Tumilovich, N.M. Igidov
SELECTION OF CONDITIONS FOR CHROMATO-MASS
SPECTROMETRIC DETERMINATION OF A NEW 2-AMINO
PYRROLO DERIVATIVE WITH CYTOTOXIC ACTIVITY |
| М.И. Попова, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, Е.М. Шаповалова
ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ДЛЯ КОЛИ-
ЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТОПРОЛОЛА В НОВОМ
ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «МЕТОПРОЛОЗОЛЬ» | 38 | M.I. Popova, T.A. Kobeleva, A.I. Sichko, E.M. Shapovalova
APPLICATION OF SPECTROPHOTOMETRY
FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION
OF METOPROLOL IN THE NEW DRUG «METOPROLOZOL» |

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- | | | |
|---|----|--|
| В.Н. Павлов, Р.Ф. Гильманова, В.В. Королев, М.Ф. Урманцев
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПТИЧЕСКИХ
МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ
РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ | 42 | V.N. Pavlov, R.F. Gilmanova, V.V. Korolev, M.F. Urmantsev
DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF OPTICAL MARKERS
IN PATIENTS WITH NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER
CANCER |
| Н.Р. Тулбаева
ОТЯГОЩЕННОСТЬ СИНДРОМА ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ
СУДОРОЖНЫМИ ПРИПАДКАМИ И АЛКОГОЛЬНЫМ
ДЕЛИРИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ | 46 | N.R. Tulbaeva
BURDENESS OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME
WITH SEIZURES AND ALCOHOLIC DELIRIOUS
IN PATIENTS WITH COMORBID DEPRESSION |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | | |
|--|----|---|
| С.И. Белянина, П.Л. Володин
РОЛЬ ЗАДНЕЙ ОТСЛОЙКИ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА
ПРИ СОСУДИСТЫХ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
СЕТЧАТКИ | 50 | S.I. Belianina, P.L. Volodin
ROLE OF POSTERIOR VITREOUS DETACHMENT
IN VASCULAR AND DEGENERATIVE RETINAL DISORDERS |
| У.Б. Хамидов, Л.М. Шаймарданова, Э.А. Латыпова, А.Ш. Загидуллина
ТРАДИЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ
ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ | 55 | U.B. Khamidov, L.M. Shaymardanova, E.A. Latypova, A.S. Zagidullina
TRADITIONAL METHODS OF TREATMENT
OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION |

А.А. Бикмеева, А.Р. Шайхетдинова, Э.Н. Максютова, Р.Г. Яппаров, З.Ш. Ашуров, И.С. Ефремов, А.Е. Абдрахманова, И.Ф. Тимербулатов, А.Р. Асадуллин АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ТОЧКИ СОПРИКОСНОВЕНИЯ С ПСИХИАТРИЕЙ	59	A.A. Bikmееva, A.R. Shaikhetdinova, E.N. Maksyutova, R.G. Yapparov, Z.Sh. Ashurov, I.S. Efremov, A.E. Abdrakhmanova, I.F. Timerbulatov, A.R. Asadullin ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV INFECTION: POINTS OF CONTACT WITH PSYCHIATRY
М.Н. Калинин, Е.В. Немытышева, М.В. Чернолуцкий ПАТОАУТОКИНЕЗ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА	64	M.N. Kalinkin, E.V. Nemytysheva, M.V. Chernorutsky PATHOAUTOKINESIS OF ATHEROGENIC METABOLIC DISORDERS

ЮБИЛЕЙ

ВИЛЬ МАМИЛОВИЧ ТИМЕРБУЛАТОВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)	70
ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»	73

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК616.248: 304.3

© Коллектив авторов, 2022

А.И. Борисова¹, Е.С. Галимова², Э.Ф. Кабирова¹,
Д.О. Каримов¹, А.Б. Бакиров^{1,2}, Е.Р. Абдрахманова^{1,2}, Н.Р. Газизова¹

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Среднетяжелая и тяжелая формы течения бронхиальной астмы (БА) оказывают значимое влияние на жизнь пациентов, снижают качество жизни. Исследование качества жизни больных БА с учетом фенотипа и степени тяжести заболевания, необходимо для формирования персонализированного подхода к лечению.

Цель исследования: изучить качество жизни больных среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, зависящее от степени тяжести и фенотипа заболевания.

Материал и методы. Для исследования были использованы данные анкетирования 174-х пациентов с бронхиальной астмой. Качество жизни больных оценивалось с помощью опросника SF-36.

Результаты. Все пациенты с БА как со среднетяжелым, так и с тяжелым течением имели низкие показатели, характеризующие качество жизни. Больные бронхиальной астмой тяжелого течения (БАТТ) имели более низкий показатель, характеризующий общее и психическое здоровье в сравнении с больными бронхиальной астмой среднетяжелого течения (БАСТ).

Заключение. Анализ отдельных параметров качества жизни больных БА можно использовать для формирования персонализированного подхода к ведению данных пациентов. Пациентам с низкими показателями психического здоровья при необходимости рекомендуется консультация психотерапевта с целью ранней диагностики и коррекции психоэмоциональных нарушений.

Ключевые слова: тяжелая и среднетяжелая бронхиальная астма, фенотипы, качество жизни.

A.I. Borisova, E.S. Galimova, E.F. Kabirova,
D.O. Karimov, A.B. Bakirov, E.R. Abdrahmanova, N.R. Gazizova
**ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS
WITH BRONCHIAL ASTHMA DEPENDING
ON THE PHENOTYPE AND SEVERITY OF THE DISEASE**

Introduction. Moderate and severe bronchial asthma (BA) has a significant impact on patients' lives and reduces their quality of life (QoL). The study of the quality of life of BA patients, depending on the phenotype and severity of the disease, is important for the formation of a personalized approach to patient management.

The study aim is to study the quality of life of patients with moderate and severe bronchial asthma, depending on the severity and phenotype of the disease.

Material and methods. We analyzed the quality of life of 174 patients with moderate and severe bronchial asthma who were hospitalized at the clinic for Exacerbation of Bronchial Asthma. The quality of life was assessed according to the results of a questionnaire using the SF-36 questionnaire.

Results. All BA patients with both moderate and severe BA had low indicators characterizing the quality of life. It was found that patients with severe bronchial asthma (PwSBA) consistently had a lower indicator characterizing general (GH) and mental health (MH) in comparison with the group of patients with moderate bronchial asthma (PwMBA).

Conclusion. The data of the analysis of individual parameters of the quality of life of patients with bronchial asthma can be used to form a personalized approach to patient management. To patients with low indicators of the MH if necessary, to recommend consulting a psychotherapist with the aim of early diagnosis and correction of psycho-emotional disorders.

Key words: Severe and moderate bronchial asthma; phenotypes; quality of life.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний органов дыхания. В настоящее время в мире число больных БА составляет 348 миллионов человек [4,6].

Неконтролируемая бронхиальная астма вызывает все негативные проявления заболевания: выраженные симптомы болезни, частая потребность в неотложной помощи, высокий риск обострений и летальность. Бронхиальная астма, как и любое хроническое заболевание, сопровождается ухудшением качества раз-

личных сфер жизни пациентов. При этом заболевании снижены не только показатели ограничения жизнедеятельности больных, но и показатели, характеризующие их социальную активность [1-3,12]. Качество жизни – важный показатель, которым руководствуются специалисты, в том числе и оценивая достигнутые результаты лечения [8].

Закономерно, что снижение качества жизни больных БА сопоставимо со степенью тяжести заболевания. Адекватная терапия астмы приводит к контролируемому течению

заболевания и к улучшению качества жизни [9,15].

Многочисленными исследованиями показано, что БА существенно ухудшает качество жизни больных и приводит к физическим, эмоциональным и социальным ограничениям. В настоящее время выделяют пять фенотипов БА [5,6]. Так, в последних международных и российских рекомендациях большое внимание уделяется фенотипу бронхиальной астмы. Активно изучаются особенности течения БА, эффективность терапии и прогноз БА в зависимости от фенотипа заболевания [1,4,10].

Исследование качества жизни больных БА, зависящего от фенотипа и степени тяжести заболевания, важно для формирования персонализированного подхода к ведению пациентов и создания программ по их обучению в астма-школах [2]. Актуальность и новизна данного исследования по изучению влияния на качество жизни не только тяжести течения БА, но и фенотипа заболевания.

Цель исследования: изучить качество жизни больных среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, зависящее от степени тяжести и фенотипа заболевания.

Материал и методы

Для анализа были использованы данные анкетирования 174-х больных со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, среди них мужчин было 50 (28,7%) человек, женщин – 124 (71,3%) человека, среднетяжелое течение бронхиальной астмы (БАСТ) выявлено у 94 (54,02%) человек, тяжелое (БАТТ) – у 80 (45,98%) человек. Средний возраст обследованных пациентов с БАТТ составил $57,3 \pm 10,1$ года, с БАСТ – $58,4 \pm 8,7$ года.

Отобранные нами пациенты с БАТТ и БАСТ ($n=174$) соответствовали классификации, представленной в Global initiative for asthma (GINA), 2021, и принадлежали трем фенотипам заболевания: БА в сочетании с необратимой бронхиальной обструкцией – 22,9% (40 пациентов), БА с поздним дебютом – 39,1% (68 пациентов), БА в сочетании с ожирением – 37,9% (66 пациента). Качество жизни определялось с помощью опросника общего состояния здоровья SF-36.

Критериями включения в исследование были: установленный диагноз бронхиальная астма не менее 2-х лет, верифицированный согласно GINA2020 и Федеральным клиническим рекомендациям; возраст пациентов, вошедших в исследование, 18-70 лет; наличие добровольного информированного согласия пациента на обследование.

Критерии исключения: наличие у обследуемых злокачественных новообразований, наличие обострения других хронических заболеваний, оперативное вмешательство в течение последних 4-х недель. Не входили в исследование пациенты, принимающие психотропные препараты.

Статистическая обработка. Расчет производился в SPSSStatistics, были посчитаны следующие показатели: U-критерий Mann-Whitney, количественные значения в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль.

Результаты

При сравнительном исследовании качества жизни у пациентов с БАТТ и БАСТ нами выявлено снижение качества жизни у больных обеих групп. Оценка больными своего состояния здоровья в настоящий момент и перспективе лечения (GH-общее здоровье) показала значимо более низкие показатели у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой – $42,2 \pm 14,1$ в сравнении с пациентами со среднетяжелым течением – $50,7 \pm 21,4$ ($u=9,135$, $p=0,003$).

Психическое здоровье – это предрасположенность пациента к развитию депрессии, тревоги. Общий показатель положительных эмоций ниже у больных с тяжелым течением БА – $53,4 \pm 18,0$ в сравнении с пациентами со среднетяжелым течением БА – $59,4 \pm 20,7$ ($u=4,093$, $p=0,045$). Психический компонент здоровья (MH), включающий в себя психическое здоровье и ролевое функционирование, обусловленные эмоциональным состоянием, социальное функционирование и жизненную активность, был закономерно ниже у пациентов с БАТТ – $21,9 \pm 11,2$ и у пациентов с БАСТ – $30,4 \pm 13,7$ ($u=4,131$, $p=0,044$).

Анализируя качество жизни пациентов с БАСТ и БАТТ, зависящее от фенотипа БА, нами было выявлено, что физическая активность (PF) статистически значимо не отличалась у пациентов с различными фенотипами. Данный показатель составил $45,0$ [15,0-43,75] у пациентов с БА с фиксированной обструкцией, $30,0$ [20,0-60,0] у пациентов с фенотипом БА с поздним дебютом и $40,0$ [13,7-60,0] ($k=0,179$, $p=0,069$) у пациентов с фенотипом БА с ожирением, соответственно (рис. 1).

Оценка параметра общего здоровья, жизненной активности, роль эмоциональных проблем в жизнедеятельности, а также анализ психического и физического компонентов здоровья не выявили статистически значимых различий в группах с разными фенотипами.

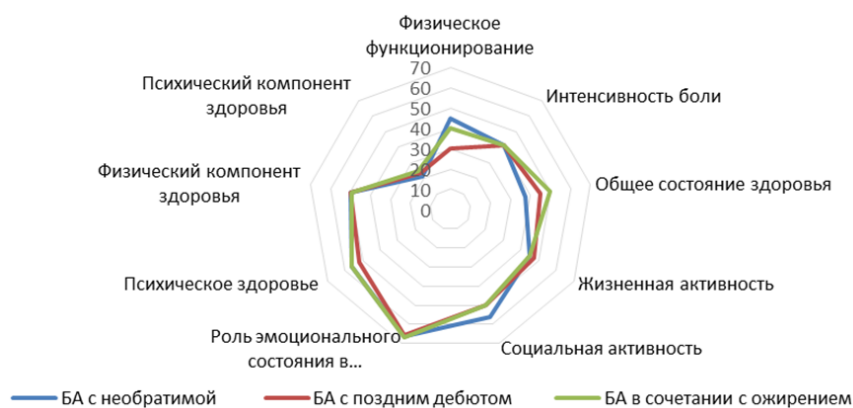


Рис. 1. Качество жизни пациентов, зависящее от фенотипа бронхиальной астмы



Рис. 2. Качество жизни пациентов с БА с фиксированной обструкцией, зависящее от степени тяжести заболевания

Однако при изучении качества жизни среди пациентов с бронхиальной астмой с разными фенотипами, зависящего от степени тяжести, были получены достоверно более низкие показатели по некоторым параметрам опросника SF-36 у пациентов с БАТТ. Так, в группе пациентов с тяжелой БА с фенотипом с фиксированной обструкцией оказался достоверно ниже компонент физического здоровья – 54,0 [45,75-59,00] в сравнении с БАСТ – 64,0 [54,0-76,3] ($u=68$, $p=0,04$) (рис. 2).

Анализируя параметры КЖ пациентов с фенотипом БА с поздним дебютом, были получены достоверно более низкие результаты у пациентов с тяжелым течением БА. Так, показатель интенсивности боли (BP) у пациентов с БАТТ составил 41,0 [31,00-49,25] в сравнении с пациентами БАСТ – 52,00 [32,00-64,00] ($u=384$, $p=0,02$).

Показатель роли эмоциональных проблем в жизнедеятельности (RE) был также достоверно ниже у пациентов с БАТТ – 41,0 [31,00-49,25], у пациентов с БАСТ – 52,00 [32,00-64,00] ($u=312$, $p=0,001$). Физический компонент здоровья (PH) не был высоким: в группе БАТТ – 49,65 [49,15-49,83], в группе с БАСТ – 49,87 [49,31-50,14] ($u=388$, $p=0,021$) (табл. 1).

Ожирение оказывает важное влияние на геометрию дыхательных путей, особенно за

счет уменьшения резервного объема выдоха, «заставляя» страдающих ожирением дышать при малом объеме легких. Доказано влияние ожирения на тип воспаления при астме и связанного с ним снижением чувствительности к лечению ингаляционными кортикостероидами [14,15]. Поэтому у пациентов с БА в сочетании с ожирением наиболее ожидаемы низкие показатели, характеризующие физическую активность, психическое и общее здоровье. Так в нашем исследовании достоверно более низкий показатель общего здоровья отмечен у пациентов с БАТТ – (GH) – 35,0 [26,25-52,50] в сравнении с пациентами с БАСТ – GH – 50,00 [38,75-61,75] ($u=208$, $p=0,004$). Психический компонент здоровья так же оказался более низким в группе пациентов с БАТТ – (MH) – 17,08 [13,13-35,68] в сравнении с пациентами с БАСТ – MH – 30,85 [23,88-41,45] ($u=232$, $p=0,01$) (табл. 2).

У лиц с ожирением намного чаще, чем в общей популяции, отмечаются депрессивные расстройства, которые ассоциированы с общими биологическими механизмами [11,15]. В этой связи у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ожирением целесообразно уделять достаточно внимания выявлению и коррекции психоэмоциональных нарушений [13].

Качество жизни пациентов с БА с поздним дебютом, зависящее от степени тяжести

Критерии оценки качества жизни	Среднетяжёлая степень БА			Тяжёлая степень БА			
	Процентили			Процентили			
	25	50	75	25	50	75	U _p
Физическая активность	25,00	40,00	60,00	15,00	30,00	43,75	458 0,14
Роль физических проблем в функционировании	0,00	0,00	50,00	0,00	0,00	50,00	618 0,56
Интенсивность боли	32,00	52,00	64,00	31,00	41,00	49,25	384 0,02
Общее состояние здоровья	35,00	45,00	62,00	40,00	47,50	55,00	606 0,71
Жизненная активность	30,00	45,00	65,00	37,50	47,50	57,50	624 0,55
Социальная активность	37,50	50,00	75,00	25,00	50,00	75,00	514 0,44
Роль эмоционального состояния в функционировании	56,32	76,32	100,00	33,33	33,33	66,07	312 0,001
Психическое здоровье	48,00	62,00	76,00	45,75	52,00	62,00	450 0,12
Физический компонент здоровья	49,31	49,87	50,14	49,15	49,65	49,83	388 0,021
Психический компонент здоровья	18,73	29,90	34,97	17,15	20,35	29,53	444 0,11

Таблица 2

Качество жизни пациентов с БА в сочетании с ожирением, зависящее от степени тяжести

Критерии оценки качества жизни	Среднетяжёлая степень БА			Тяжёлая степень БА			
	Процентили			Процентили			
	25	50	75	25	50	75	U _p
Физическая активность	12,50	45,00	60,00	11,25	20,00	45,00	294 0,11
Роль физических проблем в функционировании	0,00	0,00	25,00	0,00	0,00	25,00	418 0,75
Интенсивность боли	28,75	42,00	52,00	22,00	36,00	41,75	300 0,13
Общее состояние здоровья	38,75	50,00	61,75	26,25	35,00	52,50	208 0,004
Жизненная активность	28,75	45,00	65,00	23,75	50,00	60,00	376 0,71
Социальная активность	50,00	62,50	65,62	28,12	43,75	59,40	286 0,08
Роль эмоционального состояния в функционировании	42,32	66,66	79,48	41,24	66,49	66,66	356 0,51
Психическое здоровье	47,00	56,00	73,00	29,50	48,00	67,00	292 0,11
Физический компонент здоровья	49,07	49,41	50,06	48,90	49,63	49,83	340 0,37
Психический компонент здоровья	23,88	30,85	41,45	13,13	17,08	35,68	232 0,01

Обсуждение

Проведённое исследование качества жизни пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой БА выявило снижение всех показателей качества жизни, представленных в опроснике SF-36. Больные с БАТТ закономерно имели более низкие показатели, характеризующие общее (GH) и психическое здоровье (MH) в сравнении с пациентами с БАСТ.

Данные анализа отдельных параметров качества жизни можно использовать при составлении программы астмы-школы, учитывая степень тяжести БА. Следует обратить особое внимание на пациентов с низкими показателями MH и при необходимости рекомендовать консультации психотерапевта с целью ранней диагностики и коррекции психоэмоциональных нарушений.

Весь комплекс терапевтических мер, которым обладает врач, необходимо использовать в полной мере для улучшения качества жизни пациентов с БА.

Анализ параметров качества жизни в зависимости от фенотипа не выявил значимых различий. Возможно, это связано с тем, что отобранные нами для изучения фенотипы характеризуются среднетяжёлым и тяжёлым течением БА, что само по себе снижает качество жизни. Однако изучение КЖ внутри каждого фенотипа отдельно в зависимости от степени тяжести показало достоверно более низкие показатели, характеризующие физический и психический компоненты здоровья лиц, а также роль эмоциональных проблем в жизнедеятельности пациентов с БАТТ, что позволяет предположить большее влияние тяжести бронхи-

альной астмы на качество жизни пациентов, чем влияние фенотипа заболевания.

Выводы

Качество жизни больных бронхиальной астмой, как со среднетяжёлым, так и с тяжёлым течением, характеризуется снижением всех показателей.

Пациенты с тяжёлым течением бронхиальной астмы имели статистически значимо низкие показатели качества жизни, характеризующие общее (GH) ($u=9,135$, $p=0,003$) и психическое здоровье (MH) ($u=4,093$, $p=0,045$).

Статистически значимых различий по уровню качества жизни пациентов, зависящего от фенотипа бронхиальной астмы, не выявлено.

Пациенты с тяжёлым течением бронхиальной астмы в сравнении с пациентами со среднетяжёлым имели достоверно более низкие показатели КЖ по ряду параметров в зависимости от фенотипа БА: компонент физического здоровья среди пациентов с фенотипом БА с фиксированной обструкцией; интенсивности боли (BP), роль эмоциональных проблем на жизнедеятельность (RE) и физического компонента здоровья (PH) у пациентов с фенотипом БА с поздним дебютом; показатель общего здоровья (GH) и психический компонент здоровья (MH) у пациентов с фенотипом БА в сочетании с ожирением.

Сведения об авторах статьи:

Борисова Алла Ивановна – врач аллерголог-иммунолог отделения профессиональной аллергологии и иммунореабилитации ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94. E-mail: alla.borisova.ufa@gmail.com.

Галимова Елена Станиславовна – д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lenagalimova@mail.ru.

Кабилова Эльвира Филаретовна – зав. отделением профессиональной аллергологии и иммунореабилитации ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94. E-mail: idehlvira@yandex.ru

Каримов Денис Олегович – к.м.н., зав. отделом токсикологии и гинетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94.

Бакиров Ахат Бариевич – д.м.н., профессор, советник директор ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94.

Абдрахманова Елена Рафиловна – к.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО, врач аллерголог консультативно-поликлинического отделения ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94.

Газизова Наиля Рифовна – зам. главного врача по медицинской части ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С. Н. Авдеев, Н. М. Ненасьева, К. В. Жуденков [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 341-358.
2. Оценка качества жизни у пациентов с обострением бронхиальной астмы / Ш.З. Загидуллин, Е.С. Галимова, О.А. Суховская, Г.Ю. Ежова // Пульмонология. – 2013. – 1. – С. 49-53.
3. Перельман, Н.Л. Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой / Н.Л. Перельман, В.П. Колосов // Пульмонология. – 2018. Т. 28, № 6. – С. 708-714.
4. Федеральные клинические рекомендации по бронхиальной астме, пересмотр 2021 г. URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (22.06.2022)
5. Bobolea I. D. Current and future asthma treatments: phenotypical approach on the path to personalized medicine in asthma / I. D. Bobolea, C. Melero, J. Jurado-Palomo // Medicine, Biology. – 2016. In: Pereira C., ed. Asthma. From Childhood asthma to ACOS Pheno-types. London: Intech Open. DOI: 10.5772/ 62411.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention // Updated. - 2020. URL: www.ginasthma.org (22.06.2022)
7. Clinical factors affecting quality of life of patients with asthma / B. Uchmanowicz, B. Panaszek, I. Uchmanowicz, J. Rosińczuk // Patient Prefer Adherence. - 2016. - № 10. – P. 579 - 589.
8. Health-related quality of life burden in severe asthma / V. M. Mc.Donald, S. A. Hiles, K. A. Jones [et.al] // Med J Aust. – 2018. - Vol. 209, № 2. – P. 28 – 33.
9. Improvement in asthma quality of life in patients enrolled in a prospective study to increase lifestyle physical activity / C. A. Mancuso, T. N. Choi, H. Westermann [et.al] // J Asthma. - 2013.
10. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms / Y. Milaneschi, W. K. Simmons, F. C. Elisabeth van Rossum, B. Wjh Penninx // Mol Psychiatry. – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 18 - 33. DOI: 10.1038/s41380-018-0017-5.
11. Quality of life in asthmatic patients / M. Motaghi-Nejad, G. Shakerinejad, M. Cheraghi [et.al] // Int J Bioassays. - 2015.
12. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies / M. Mannan, A. Mamun, S. Doi, A. Clavarino // PLoS One. - 2016. – Vol. 11, № 6. e0157240. DOI: 10.1371/journal.pone.0157240. eCollection 2016.
13. The relationship between asthma and depression in a community-based sample / M. Akula, A. Kulikova, D. A Khan, E. S. Brown // J Asthma. – 2018. - Vol. 55, № 12. – P. 1271 - 1277. DOI: 10.1080/02770903.2017.1418885.
14. Nalina N. Assessment of quality of life in bronchial asthma patients / N. Nalina, M. Chandra, Umashankar // Int J Med Public Heal. - 2015.
15. Carpaij O. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications / O. Carpaij, M. van den Berge // Curr Opin Pulm Med. - 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 42 - 49. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000446.

REFERENCES

1. Avdeyev S. N., Nenasheva N. M., Zhudenkova K. V., Petrakovskaya V. A., Izyumova G. V. Rasprostranennost, zabolovayemost, fenotip, yi drugiye kharakteristiki tyazhelyy bronkhialnoyastmy v Rossiyskoy Federatsii. Pulmonologiya. 2018; 28 (3): 341-358. (In Russ.) DOI.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358

2. Zagidullin Sh. Z., Galimova E. S., Sukhovskaya O.A., Ezhova G. Yu. Otsenkakachestvazhizni u patsiyentov s obostreniye mbronkhalnoy astmy. Pulmonologiya. 2013; 1: 49–53. (In Russ.)
3. Perelman N.L. Kolosov V.P. Mnoholetnaya dinamika kachestva zhizni. svyazannogo so zdoroviyem. u bolnykh bronkhalnoy astmy. Pulmonologiya. 2018; 28(6):708-714 <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714>. (In Russ.)
4. Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po Bronkhalnoyastme. peresmotr 2021g. <https://pulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (In Russ.)
5. Bobolea I. D., Melerod C., Jurado-Palomo J. Current and future asthma treatments: phenotypical approach on the path to personalized medicine in asthma. In: Pereira C., ed. Asthma. From Childhood asthma to ACOS Pheno - types. London: Intech Open; 2016. DOI: 10.5772/62411.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020. URL: www.ginasthma.org
7. Uchmanowicz B., Panaszek B., Uchmanowicz I., Rosińczuk J. Clinical factors affecting quality of life of patients with asthma. Patient Prefer Adherence. 2016; 10: 579 - 589.
8. McDonald V. M., Hiles S. A., Jones K. A., Clark V. L., Yorke J. Health-related quality of life burden in severe asthma. Med J Aust. 2018 Jul 16; 209(S2):S28-S33
9. Mancuso C. A., Choi T. N., Westermann H., Wenderoth S., Wells M. T., Charlson M. E. Improvement in asthma quality of life in patients enrolled in a prospective study to increase lifestyle physical activity. J Asthma. 2013.
10. Milaneschi Yuri, W Kyle Simmons, Elisabeth F C van Rossum, Brenda WjhPenninx. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. Mol Psychiatry. 2019;24 (1):18-33. DOI: 10.1038/s41380-018-0017-5.
11. Motaghi-Nejad M., Shakerinejad G., Cheraghi M., Tavakkol H., Saki A. Quality of life in asthmatic patients. IntJ Bioassays. 2015.
12. Munim Mannan, Abdullah Mamun, Suhail Doi, Alexandra Clavarino. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. PLoS One 2016 Jun 10;11(6):e0157240. DOI: 10.1371/journal.pone.0157240. eCollection 2016.
13. Mahima Akula, Alexandra Kulikova, David A Khan, E Sherwood Brown. The relationship between asthma and depression in a community-based sample. J Asthma 2018 Dec;55(12):1271-1277. DOI: 10.1080/02770903.2017.1418885.
14. Nalina N., Chandra M., Umashankar. Assessment of quality of life in bronchial asthma patients. Int J MedPublic Heal. 2015.
15. Orestes A., Carpaij I., Maarten van den Berge. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. Curr Opin Pulm Med 2018 Jan;24(1):42-49. DOI:10.1097/MCP.0000000000000446.

УДК 616.988-071-092
© Коллектив авторов, 2022

И.В. Гребенникова¹, О.В. Лидохова¹, А.В. Макеева¹,
В.И. Болотских¹, А.А. Бердников², А.П. Савченко², Ю.В. Блинова²
**КЛИНИЧЕСКОЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ
ИНДЕКСОВ ПРИ COVID-19: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж
²БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», г. Воронеж

Цель исследования: оценить уровни интоксикации и иммунологической реактивности с помощью лейкоцитарных индексов у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 210 пациентов с COVID-19 (из них 91 мужчина), средний возраст пациентов 57±14,3 года, состояние всех пациентов среднетяжелое. На основании лейкоцитарной формулы были рассчитаны гематологические индексы эндогенной интоксикации, индексы неспецифической реактивности и резистентности организма.

Результаты и обсуждение. Оценка изменения лейкоцитарных индексов у больных COVID-19 показала значимую степень воспаления и наличие эндогенной интоксикации (лейкоцитарные индексы интоксикации Кальф-Калифа, Б.А. Рейтса, сдвига лейкоцитов крови превышали норму, p<0,05). Установлены преимущественно макрофагальный иммунный ответ (индексы соотношения нейтрофилов и моноцитов, лимфоцитов и моноцитов, агранулоцитов и СОЭ), индексы иммунореактивности и резистентности были ниже нормы (p<0,05). Степень эндогенной интоксикации и уровень иммунологической реактивности выше у мужчин (p<0,05).

Выводы. С помощью интегральных лейкоцитарных индексов можно быстро оценить степень интоксикации и состояние общего гомеостаза у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: новая COVID-19 инфекция, гематологические лейкоцитарные индексы, лейкоцитарные индексы интоксикации, лейкоцитарные индексы реактивности.

I.V. Grebennikova, O.V. Lidokhova, A.V. Makeeva,
V.I. Bolotских, A.A. Berdnikov, A.P. Savchenko, Yu.V. Blinova
**CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE
OF LEUKOCYTE INDICES IN COVID-19: A RETROSPECTIVE STUDY**

Purpose was to assess the degree of intoxication and the level of immunological reactivity in patients with COVID-19 using leukocyte indices.

Material and methods. 210 patients (91 men) with COVID-19 were included in the retrospective study with an average age of 57±14,3 years; the condition of all patients was moderate. Based on the leukocyte formula, hematological indices of endogenous intoxication, indices of nonspecific reactivity and resistance of the organism were calculated.

Results and discussion. Evaluation of changes in leukocyte indices in COVID-19 patients showed a significant degree of inflammation and the presence of endogenous intoxication (leukocyte indices of Kalf-Kalifa intoxication, B.A. Reits, shift of blood leukocytes exceeded the norm, p<0,05). There was a decrease in nonspecific resistance and a predominance of macrophage immune response (indices of the ratio of neutrophils and monocytes, lymphocytes and monocytes, agranulocytes and ESR, immunoreactivity

and resistance were below normal, $p < 0,05$). The degree of endogenous intoxication and the level of immunological reactivity are significantly higher in men ($p < 0,05$).

Conclusions. It is possible to quickly assess the degree of intoxication and the state of general homeostasis in COVID-19 patients with the help of integral leukocyte indices.

Key words: new COVID-19 infection, hematological leukocyte indices, leukocyte intoxication indices, leukocyte reactivity indices.

Новая коронавирусная инфекция – это пандемия, которая распространилась по всему миру и угрожает жизни и здоровью всего населения планеты. Почти 20% госпитализированных пациентов с COVID-19 нуждаются в реанимации, при этом в некоторых странах смертность достигает 61,5% [1,2]. Эти факты вынуждают нас искать дешевые и информативные методы выявления пациентов группы риска, которым может потребоваться госпитализация в отделение интенсивной терапии [1-3].

Согласно данным литературы на тяжесть течения COVID-19 влияют гипериммунная реакция, гиперкоагуляция и эндотелиальная дисфункция, которые приводят к распространенному микрососудистому тромбозу, тяжелым нарушениям гомеостаза и полиорганной недостаточности [4]. Ведущими факторами, определяющими исход большинства инфекционных заболеваний, являются тяжесть эндогенной интоксикации и иммунореактивность организма. Для своевременного прогнозирования тяжести течения заболевания и коррекции проводимого лечения необходима оценка реакции организма на инфекционный процесс [5].

Весьма актуальными в настоящее время являются исследования, направленные на изучение гематологических нарушений гомеостаза организма при коронавирусной инфекции. При оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19 или пациентам с подозрением на COVID-19 оценка динамики лабораторных показателей приобретает большое значение для своевременного назначения препаратов и должной коррекции лечения. Среди лабораторных признаков, требующих мониторинга, на первом месте находятся следующие показатели клинического анализа крови: уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов [6].

Для быстрой диагностики тяжести воспалительного процесса в современной медицине используется ряд систем и шкал, которые помогают оценить совокупность клинических, функциональных и лабораторных показателей в баллах. Однако очень часто не хватает временных и технических возможностей для использования этих систем и шкал. Поэтому необходим поиск простых и доступных методов оценки тяжести состояния пациента [5]. Одним из таких методов является оценка реакции иммунной системы с помощью лейкоцитарных индексов, которые косвенно позволяют судить

о преобладании ответа про- или противовоспалительных цитокинов [7].

Проведенный анализ литературных данных показал недостаточную освещенность значимости лейкоцитарных индексов, используемых при прогнозировании тяжести течения и исхода заболевания больных COVID-19. Лишь в нескольких работах показан расчет лейкоцитарных индексов интоксикации при новой коронавирусной инфекции [1,7,8]. Однако в доступной нам литературе данные о подсчете индексов иммунной реактивности при COVID-19 отсутствовали, что подтвердило актуальность исследования. Индексы, возможно, послужат значимой альтернативой сложным и дорогостоящим иммунологическим и биохимическим методам исследования.

Цель исследования – оценить степень ответа организма на воспалительный процесс и уровень иммунологической реактивности при COVID-19 с помощью лейкоцитарных индексов и выявить зависимость полученных данных от пола пациента.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ выписок из историй болезни пациентов, госпитализированных в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», ковидное отделение.

В исследование включены 210 пациентов (превалировали женщины – 119 (56,7%)) в возрасте от 25 до 86 лет (Me (IQR) 58,5 (47-67) лет). Чаще всего госпитализированы пациенты с COVID-19 в зрелом возрасте от 36 до 60 лет (50,9%).

В исследование включены пациенты с выявленной новой коронавирусной инфекцией в период с сентября по декабрь 2020 г. Диагноз COVID-19 был установлен на основании временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции МЗ РФ [10].

Пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как печеночная или почечная недостаточность, злокачественные опухоли, активная инфекция, были исключены из исследования.

На момент поступления в стационар состояние всех пациентов расценивалось как среднетяжелое, у всех диагностированы острая внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность (ДН) I-II степени. Пациенты с тяжелым

течением заболевания (ДН III ст.) и уровнем поражения легочной ткани по компьютерной томографии 3-4 были исключены из исследования для однородности сравниваемых групп.

На основании лейкоцитарной формулы были рассчитаны индексы, характеризующие наличие эндогенной интоксикации: лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальфа-Калифа, $ЛИИ=(4x \text{ мц.}+3x \text{ мтц.}+2x \text{ п.}+ \text{ с.}) \times (\text{пл. кл.}+1) / (\text{л.}+\text{м.}) \times (\text{э.}+1)$; индекс интоксикации в модификации Б.А. Рейса, $ЛИИр=(\text{мц.}+\text{мтц.}+\text{п.}+\text{с.})/(\text{м.}+\text{л.}+\text{э.})$; индекс сдвига лейкоцитов в крови по Н.И. Яблучанскому, $ИСЛК=(\text{э.}+\text{б.}+\text{п.}+\text{с.}+\text{мц.}+\text{мтц.}) / (\text{м.}+\text{л.})$; индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ, $ИЛСОЭ=(\text{лейкоциты} \times \text{СОЭ})/100$; лимфоцитарный индекс, $ЛИ=\text{л.}/\text{н.}$; индексы неспецифической реактивности: индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов по В.М. Угрюмовой, $ИСНМ=\text{н.}/\text{м.}$; индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, $ИСНЛ=\text{н.}/\text{л.}$; индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ, $ИСАСОЭ=(\text{л.}+\text{м.})/\text{СОЭ}$; индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам, $ИСЛМ=\text{л.}/\text{м.}$; индекс иммунореактивности по Д.О. Иванову, $ИИР=(\text{л.}+\text{э.})/\text{м.}$; индекс рези-

стентности организма, $ИРО=\text{лейкоциты}$ в тыс/л/(возраст \times ЛИИ), где мц. – миелоциты, мтц. – метамиелоциты, п. – палочкоядерные нейтрофилы, с. – сегментоядерные нейтрофилы, пл. кл. – плазмоциты, л. – лимфоциты, м. – моноциты, э. – эозинофилы, б. – базофилы [5,7,12].

За контрольные референтные значения принимали расчет перечисленных индексов с учетом возрастной нормы показателей общего анализа крови человека.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Количественные показатели представлены в виде медианы Me и интерквартильного разброса (IQR) (25%; 75% квантили). Для анализа независимых выборок применялся непараметрический метод – критерий Манна–Уитни. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Оценка степени выраженности эндогенной интоксикации в зависимости от пола больных COVID-19 была проведена с помощью интегральных лейкоцитарных индексов: ЛИИ, ЛИИр, ИЛСОЭ, ИСЛК, ЛИ (табл. 1).

Таблица 1

Значение индексов эндогенной интоксикации у больных с новой коронавирусной инфекцией, Me (25, 75)

Пациенты	ЛИИ	ЛИИр	ИЛСОЭ	ИСЛК	ЛИ
Пациенты контрольной группы (норма)	2,0 (1,0;3,0)	1,8 (1,5; 2,1)	0,7 (0,1;1,4)	2,0 (1,7; 2,3)	0,4 (0,4; 0,5)
Пациенты с COVID-19 n=210	5,3 (3,2;7,6)* p<0,000	2,3 (1,6;3,4)* p<0,000	0,7 (0,1;1,9)	2,4 (1,7;3,5)* p<0,000	0,3 (0,2;0,5)* p<0,000
Мужчины (COVID-19) n=91	5,7 (4,1; 9,4)* p<0,000	2,7 (1,9; 4,2)* p<0,000	0,9 (0,4; 2,3)	2,7 (2,0; 4,3)* p<0,000	0,2 (0,2; 0,3)* p<0,000
Женщины (COVID-19) n=119	4,7 (3,0; 6,8)* p<0,000	2,1 (1,4; 3,2)* p<0,000	0,5 (0; 1,6)	2,2 (1,5; 3,2)* p<0,000	0,3 (0,2; 0,5)* p<0,001
Различия между мужчинами и женщинами	p<0,008	p<0,045	p>0,05	p<0,027	p<0,008

* – различия по сравнению с нормой.

Результаты проведенных исследований показали, что у больных индекс эндогенной интоксикации ИЛСОЭ находился в пределах контрольных значений. Наблюдалось значимое увеличение медианы таких показателей, как ЛИИ, ЛИИр и ИСЛК, у всех пациентов по сравнению с контрольными референтными значениями. У мужчин данные индексы были значимо выше, чем у женщин. Определение ЛИИ и ЛИИр в модификации Рейса помогает оценить степень эндогенной интоксикации различного генеза как реакцию костного мозга и иммунной системы на интоксикационно-токсическую агрессию и степень активизации тканевого распада. При воспалительных и гнойно-деструктивных заболеваниях легких ЛИИ был тем выше, чем выраженнее воспалительный или гнойно-деструктивный процесс в легких [5]. По резуль-

татам многих исследований [1,2,11] тяжелая форма COVID-19 связана с более высоким уровнем маркеров воспаления, в том числе и индексов интоксикации, чем легкая.

Значимое повышение ИСЛК по сравнению с контрольными значениями свидетельствует о срыве иммунологической реактивности. Известно, что ИСЛК является маркером реактивности организма при остром воспалении. Однако этот индекс должен использоваться в комплексе с другими значимыми показателями интоксикации, так как его значение не всегда повышается при эндогенной интоксикации [5,7].

Нами выявлено снижение индекса ЛИ у обоих полов, что свидетельствует о преобладании клеточного фагоцитарного звена иммунного ответа.

Таблица 2

Значение индексов неспецифической реактивности и резистентности организма у больных с новой коронавирусной инфекцией, Ме (25, 75)

Пациенты	ИСНЛ	ИСНМ	ИСЛМ	ИСАСОЭ	ИИР	ИРО
Пациенты контрольной группы (норма)	2,3 (2,1; 2,5)	11,5 (7,1; 16)	4,8 (3,4; 6,3)	7,1 (3,2; 11,0)	5,2 (3,8; 6,5)	75 (50; 100)
Пациенты с COVID-19 n=210	3,7 (2,2;5,6)* p<0,000	7,8 (5,6;12,3)* p<0,000	2,4 (1,7;3,6)* p<0,001	1,6 (0,8;3,7)* p<0,000	2,4 (1,7;3,6)* p<0,000	21,2 (13,5;34,3)* p<0,000
Мужчины (COVID-19) n=91	4,2 (3,0;6,5)* p<0,000	7,7 (5,7; 11,4)* p<0,000	1,9 (1,3;2,9)* p<0,000	1,5 (0,7; 3,1)* p<0,000	2,0 (1,3;3,1)* p<0,000	21,3 (13,9;34,0)* p<0,000
Женщины (COVID-19) n=119	3,0 (1,9;4,4)* p<0,015	8,0 (5,5;13,0)* p<0,000	2,9 (2,1;4,1)* p<0,000	1,7 (0,8; 5,2)* p<0,000	3,1 (2,0;4,2)* p* <0,000	21,2 (13,4;34,7)* p<0,000
Различия между мужчинами и женщинами	p<0,008	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p<0,002	p>0,05

* – различия по сравнению с нормой.

Наряду с этим были определены индексы, отражающие функционирование клеточных факторов неспецифической реактивности: ИСНЛ, ИСНМ, ИСЛМ, ИСАСОЭ и ИИР (табл. 2). Выявлены статистически значимые различия данных показателей по сравнению с нормой. У мужчин ИСНЛ увеличивались в 1,8 раза, а у женщин в 1,3 раза. Значение индекса ИСНМ достоверно снижалось по сравнению со значениями нормы у мужчин в 1,5 раза, у женщин в 1,4 раза соответственно. Индекс, оценивающий состояние макрофагальной системы, – это соотношение нейтрофилов и моноцитов. При новой коронавирусной инфекции наблюдалось снижение нейтрофилов и повышение моноцитов/макрофагов при альтеративно-деструктивном процессе, вызванном воспалительным ответом на вирусную инвазию. При этом у пациентов с COVID-19 полученные данные свидетельствуют о повышении неспецифической резистентности организма.

Настораживают значения ИРО у больных COVID-19 обоих полов. В норме ИРО определяется от 50 до 100. Проведенный анализ данного параметра обнаружил его снижение у мужчин в 3,7 раза, у женщин в 3,8 раза относительно нижней границы нормы. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения длительной детоксикационной терапии, поскольку, согласно литературным данным [5,12], у каждого второго

больного при величине ИРО ниже 50 развиваются различные осложнения, в том числе и синдром полиорганной недостаточности.

По результатам полученных данных оказалось, что более выраженные изменения значений индексов характерны для лиц мужского пола. Известно, что доля мужчин в структуре заболеваемости острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного SARS-CoV-2, и тяжелых исходах COVID-19 неизменно преобладала. Коэффициент летальности среди мужчин и женщин находился в диапазоне от 1,6 до 2,8 [13]. Эти различия, вероятно, связаны с гендерно-специфическим поведением, образом жизни, сопутствующими заболеваниями, генетическими и гормональными факторами, а также половыми различиями в биологических путях, ассоциированных с инфекцией SARS-CoV-2 [13,14].

Таким образом, у больных COVID-19 с помощью интегральных лейкоцитарных индексов установлены наличие эндогенной интоксикации и значимая степень выраженности воспалительного ответа на вирусную инвазию. При этом у больных с коронавирусной инфекцией также наблюдалось снижение неспецифической резистентности и преобладание макрофагального иммунного ответа. Более выраженные изменения как в степени эндогенной интоксикации, так и уровня иммунологической реактивности, характерны для лиц мужского пола.

Сведения об авторах статьи:

Гребенникова Ирина Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: I.grebennikova@vrmgu.ru.

Лидохова Олеся Владимировна – к.биол.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: lidohova@rambler.ru.

Макеева Анна Витальевна – к.биол.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: makeeva81@mail.ru.

Болотских Владимир Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

Бердинов Андрей Анатольевич – заведующий ковидным отделением БУЗ ВО ВОДКБ № 1. Адрес: 394024, г. Воронеж, ул. Бурденко, 1.

Савченко Андрей Пантелеевич – к.м.н., зам. главного врача по медицинской части БУЗ ВО ВОДКБ № 1. Адрес: 394024, г. Воронеж, ул. Бурденко, 1.

Блинова Юлия Викторовна – врач-пульмонолог БУЗ ВО ВОДКБ № 1. Адрес: 394024, г. Воронеж, ул. Бурденко, 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Combined blood indexes of systemic inflammation as a mirror to admission to intensive care unit in COVID-19 patients: a multicentric study / D.A. Hamad [et al.] // *J. Epidemiol. Glob. Health.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 64-73.
2. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / A.J. Rodriguez-Morales [et al.] // *Travel Med. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 34. – P. 101623.
3. Показатель энтропии лейкоцитарной формулы крови при COVID-19 / И.В. Гребенникова [и др.] // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* – 2021. – № 86. – С. 18-23.
4. Клиническая характеристика пациентов COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения / Т.В. Клыпа [и др.] // *Клиническая практика.* – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 14-28.
5. Лейкоцитарный индекс интоксикации в диагностике и контроле лечения острых гнойно-деструктивных заболеваний разных локализаций: монография / В. К. Островский, С. В. Макаров, Ю. М. Свитич. – Ульяновск: УлГУ, 2018. – 114 с.
6. Геморрагический эндобронхиальный синдром в пульмонологической практике: данные бронхоскопии / М.Л. Штейнер [и др.] // *Врач.* – 2020. – Т. 31, № 7. – С. 36-40.
7. Саранчина, Ю.В. Оценка функционального состояния некоторых показателей иммунного ответа в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита: дис. ... канд. биол. наук. – Абакан, 2015. – 159 с.
8. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054-1062.
9. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. / Q. Ruan [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Электронный ресурс] / Временные методические рекомендации. Версия № 8 (03.09.2020). – 235 с. URL: <http://nasci.ru/?id=14570> (дата обращения 17.01.2022).
11. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: a meta-analysis / P. Ji [et al.] // *Medicine (Baltimore)* – 2020. – Vol. 99, № 47. – P. e23315.
12. Карпунина, Т.И. Методические подходы к оценке цитокинового баланса и лейкоцитарной реакции при обтурации желчевыводящих путей различного генеза / Т.И. Карпунина, А.П. Годовалов, Ю.Б. Бусырев // *Медицинская иммунология.* – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 825-832.
13. Global Health 50/50. The Sex, Gender and COVID-19 Project [Электронный ресурс]. – 2020. URL: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project> (дата обращения 17.01.2022).
14. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers / T. Haitao [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2020. – Vol. 95, № 10. – P. 2189-2203.

REFERENCES

15. Hamad D.A. [et al.]. Combined blood indexes of systemic inflammation as a mirror to admission to intensive care unit in COVID-19 patients: a multicentric study. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2021;12(1):64-73. (in Engl.). doi: 10.1007/s44197-021-00021-5.
16. Rodriguez-Morales A.J. [et al.]. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020;34:101623. (in Engl.). doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
17. Grebennikova I.V. [et al.] The leukogram entropy in covid-19 / *Medical Scientific Bulluetin of Central Chernozemye.* 2021;(86):18-23. (in Russ.).
18. Klypa T.V. [et al.]. Clinical characteristics of patients admitted to an icu with COVID-19. predictors of the severe disease. *Klinicheskaya praktika (Clinical practice).* 2020;11(2):14-28 (in Russ.).
19. Ostrovskii V.K., Makarov S.V., Svitich Yu.M. Leikotsitarnyi indeks intoksikatsii v diagnostike i kontrole lecheniya ostrykh gnoino-destruktivnykh zabolovaniy raznykh lokalizatsii (Leukocyte index of intoxication in the diagnosis and control of treatment of acute purulent-destructive diseases of different localizations): [monogr.]. Ulyanovsk, UIGU; 2018. 114 p. (in Russ.).
20. Shteiner M.L. [et al.]. Hemorrhagic endobronchial syndrome in pulmonology practice: bronchoscopy findings. *Vrach.* 2020;(7):36-40. (in Russ.). doi: 10.29296/25877305-2020-07-06.
21. Saranchina Yu.V. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya nekorykh pokazatelei immunnogo otveta v patogeneze helicobacter pylori-assotsirovannogo khronicheskogo gastrita (Evaluation of the functional state of some indicators of the immune response in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis): dissertation. Abakan; 2015. 159 p. (in Russ.).
22. Zhou F. [et al.]. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. (in Engl.). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
23. Ruan Q. [et al.]. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848. (in Engl.). doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
24. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) [Electronic resource] / Temporary guidelines. Version № 8 (03.09.2020). 235 p. URL: <http://nasci.ru/?id=14570> (accessed 17.01.2022). (in Russ.).
25. Ji P. [et al.]. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(47):e23315. (in Engl.). doi: 10.1097/MD.00000000000023315.
26. Karpunina T.I., Godovalov A.P., Busyrev Yu.B. Technical aspects of evaluating cytokine profile and leukocyte reaction in bile duct obturation of different origin. *Meditinskaya Immunologiya.* 2018;20(6):825-832. (in Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-825-832.
27. Global Health 50/50. The Sex, Gender and COVID-19 Project [Electronic resource]. 2020. URL: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project> (accessed 17.01.2022). (in Engl.).
28. Haitao T. [et al.]. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers. *Mayo Clin. Proc.* 2020;95(10):2189-2203. (in Engl.). doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024.

Л.В. Генералова¹, О.А. Бургасова^{1,2}, Л.В. Колобухина²,
В.Б. Тетова¹, В.А. Гушин^{2,4}, Г.Г. Мелконян³, Е.А. Генералов⁴
**COVID-19: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ**

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, г. Москва,

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4 ДЗМ», г. Москва

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова», г. Москва

Цель исследования: оценка клинической характеристики и исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19 с учетом сопутствующей патологии.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 190 пациентов, госпитализированных за период май – июнь 2020 года в городскую клиническую больницу № 4 г. Москвы.

Результаты и обсуждение. В спектре клинических проявлений у пациентов доминировали: интоксикация, сухой кашель, одышка, боль в горле. В возрастной группе 75+ летальность достигала 25% и встречалась достоверно чаще. При сравнении групп пациентов среднетяжелого (n=119, 62,6%) и тяжелого течений (n=71, 37,4%) была обнаружена связь между тяжестью состояния и определенной сопутствующей патологией: заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хронической декомпенсированной патологией почек и цереброваскулярной болезнью, что указывает на принадлежность таковых к значимым факторам риска, ассоциированным с тяжелым течением заболевания.

Заключение. Пациенты в возрасте старше 75 лет, имеющие сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания почек, осложненные почечной недостаточностью, а также цереброваскулярную болезнь, представляют группу риска тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, факторы риска, коморбидные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания почек, цереброваскулярная болезнь.

L.V. Generalova, O.A. Burgasova, L.V. Kolobukhina,
V.B. Tetova, V.A. Gushchin, G.G. Melkonyan, E.A. Generalov
**COVID-19: CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES
DEPENDING ON COMORBID PATHOLOGY**

Purpose is to evaluate the clinical characteristics and outcomes of the new COVID-19 coronavirus infection, taking into account concomitant pathology.

Material and methods. A retrospective analysis of the case histories of 190 patients hospitalized during the period May – June 2020 at the Moscow City Clinical Hospital № 4 was carried out.

Results and discussion. The spectrum of clinical manifestations in patients was dominated by intoxication, dry cough, shortness of breath, sore throat. In the 75+ age group, mortality reached 25% and was significantly more common. When comparing groups of patients with moderate (n=119, 62,6%) and severe (n=71, 37,4%), a relationship was found between the severity of the condition and certain concomitant pathology: diseases of the cardiovascular system, chronic decompensated kidney pathology and cerebrovascular disease, which indicates that these belong to significant risk factors associated with a severe course of the disease.

Conclusions. Patients over the age of 75 years with concomitant cardiovascular diseases, chronic kidney diseases complicated by renal insufficiency, as well as cerebrovascular disease, represent a risk group for severe COVID-19.

Key words: COVID-19, risk factors, comorbid diseases, cardiovascular diseases, chronic kidney diseases, cerebrovascular disease.

Вспышка коронавирусной инфекции, вызванная SARS-CoV-2, с момента ее развития в декабре 2019 года привлекает внимание медицинского сообщества в связи с различными клинико-эпидемиологическими аспектами [1]. Практический и исследовательский опыты продемонстрировали значительную вариабельность течения заболевания от легкого до крайне тяжелого: в 81% случаев – легкое, в 14% – тяжелое, в 5% – критическое [1,2].

Результаты многих проведенных исследований свидетельствуют о взаимосвязи ряда факторов с тяжестью течения COVID-19 и неблагоприятными исходами. К таким факторам относятся: возраст пациента старше 60 лет, половая принадлежность, наличие сопутствующей патологии (метаболический син-

дром, сердечно-сосудистые заболевания, хронические бронхолегочные заболевания) [2-4].

Тяжелое течение и высокая летальность отмечались у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в 10,1-19,0% случаев; сердечно-сосудистыми заболеваниями – в 8,0-14,5% случаев [5] и онкологическими заболеваниями – в 17,2% случаев [6]. Другие исследователи отмечают, что тяжелое течение с летальным исходом чаще регистрировалось у пациентов с коронарной болезнью сердца (12,4-26,0%); артериальной гипертензией (43,0-55,4%), сахарным диабетом 2-го типа (17,0-37,3%), хроническими заболеваниями почек, осложненными почечной недостаточностью, а также среди пациентов, получавших гемодиализ или у реципиентов донорской почки – 11,0% [7]. Ряд авторов подчеркивают корреляционную

зависимость тяжелого течения COVID-19 с хронической обструктивной болезнью легких – 8,3-18,9% случаев [8-10].

Представляется, что раннее определение указанных клинических предпосылок тяжелого течения COVID-19 позволит выбрать правильную стратегию ведения данных пациентов.

Цель исследования – оценка клинической характеристики и исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19 с учетом сопутствующей патологии.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 190 пациентов, госпитализированных за период май–июнь 2020 года в городскую клиническую больницу № 4 г. Москвы. Диагноз установлен на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных. В 69,5% случаев диагноз подтвержден обнаружением РНК SARS-CoV-2 в секрете носоглотки методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), в 23,7% случаев – методом иммуноферментного анализа (ИФА) (обнаружение антител IgG, IgM), в 6,8% случаев – характерная клиническая симптоматика и характерные изменения,

выявленные при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК).

Забор биоматериала и транспортировка проводились согласно требованиям СП 1.3.3118-13 и СП 1.2.036-95. В диагностике использовались: тест-система (Реал Бест РНК SARS-CoV-2, АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Кольцово); набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени (РеалБест РНК SARS-CoV-2); тест система ИФА (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора).

Анализируемая информация включала демографические сведения и клико-анамнестические данные. Синдром острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) определялся согласно берлинскому определению [11]. Критерии определения тяжести течения заболевания (см. таблицу), ведение пациентов, лечение и диагностика осуществлялись согласно утвержденным Минздравом России временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версии 6-7 (версия 6 от 28.04.2020, версия 7 от 03.06.2020).

Таблица

Определение степени тяжести пациентов с COVID-19

Признак	Среднетяжелые пациенты	Тяжелые пациенты
ЧДД	>22/мин	>30/мин
SpO ₂	< 95%	≤ 93%
PaO ₂ /FiO ₂	–	≤ 300 мм рт.ст.
Температура, °С	38	≥38
Снижение сознания, ажитация	–	+
СРБ, мг/л	>10	–
Пневмония по результатам компьютерной томографии (КТ)	Подтвержденная по КТ	Прогрессирование изменений в легких, типичных для COVID-19 пневмонии, увеличение распространенности выявленных изменений более чем на 25%, а также появление признаков других патологических состояний
Одышка	При физической нагрузке	+

Для статистического анализа и обработки данных использовалась программа Microsoft Excel.

Статистический анализ результатов также проводился с использованием программного пакета Statistica 12.6, RGui (x64 bit). Анализ полученных результатов производился точным двусторонним критерием Фишера, ϕ -критерием, критерием χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса, критерием χ^2 и методом сопряженности Пирсона. Критерий χ^2 использовался в случае, если ожидаемые частоты ячеек таблицы сопряженности были более 5, в обратном случае использовался точный критерий Фишера (двусторонний).

Результаты и обсуждение

Анализ историй болезни 190 пациентов с диагнозом COVID-19 показал, что в выборке

90 (47,4%) пациентов были мужского пола; 100 (52,6%) – женского, госпитализированные на 10,0±7,4 дня заболевания. Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила 12,5±4,9 дня. Пациенты со среднетяжелым течением заболевания находились в стационаре 11,9±3,9 дня, продолжительность пребывания в стационаре тяжелых больных составила 13,7±6,2 дня.

Группа среднетяжелого течения COVID-19 включала 119 (62,6%) пациентов, которые по критерию возраста распределились следующим образом: пациенты возраста 15-44 лет составляли 14 (12%) человек, подавляющее большинство составили пациенты 45-64 лет – 56 (47%) человек, 65-74 лет – 33 (28%) человека, 75-84 лет – 14 (12%) человек, старше 85 лет – 2 (1%) человека.

Частота сопутствующих заболеваний в группе среднетяжелого течения COVID-19 составила 62,2%, при этом регистрировались следующие нозологические формы: сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – у 23 (19,3%) пациентов, бронхиальная астма (БА) – у 4 (3,3%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 4 (3,3%), гипертоническая болезнь (ГБ) – у 58 (48,7%), хроническая болезнь почек (ХБП) – у 6 (5,0%), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) – у 2 (1,7%), ожирение – у 24 (20,2%), хронические заболевания печени – у 2 (1,7%), хронические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – у 44 (37,0%) пациентов.

Клиническая картина COVID-19 в среднетяжелой группе пациентов отличалась вариабельностью и была представлена следующими проявлениями: симптомы интоксикационного синдрома встречались в 100% случаев, одышка – в 60,2%, кашель – в 78,2%, катарально-респираторный синдром, преимущественно проявляющийся першением и дискомфортом в горле, гиперемией ротоглотки составил – в 46,2%, поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – в 6,7%, дизосмия – в 4,2%, дисгевзия – в 3,4%, миалгии – в 2,5%, артралгии – в 0,8%, экзантемы – в 1,7%, дизурические явления – в 1,7% случаев.

Группа пациентов с тяжелым течением заболевания включала 71 (37,4%) человек. Возрастной состав пациентов этой группы: 15-44 лет – 7 (9,9%) человек, 45-64 лет – 23 (32,4%), 65-74 лет – 23 (32,4%), 75-84 лет – 13 (18,3%), старше 85 лет – 5 (7,0%) человек.

Частота сопутствующих заболеваний в группе пациентов с тяжелой степенью заболевания составила 87,3%. При этом к группе пациентов старше 65 лет относился 41 (21,6%) человек, из них 23 (56,1%) женщины и 18 (43,9%) мужчин.

Пациенты с тяжелым течением имели следующие сопутствующие заболевания: СД 2-го типа у 14 (19,7%) пациентов, БА – у 2 (2,8%), ХОБЛ – у 3 (4,2%), ГБ – у 44 (62,0%), ХБП – у 13 (18,3%), ЦВБ – у 11 (15,5%), ожирение – у 17 (23,9%), заболевания печени – у 3 (4,2%), ССЗ – у 48 (67,6%) пациентов.

Клиническое течение данного заболевания сопровождалось следующими проявлениями: интоксикация – в 100% случаев, одышка и удушье – в 92%, кашель – в 51,1%, легкий катаральный синдром – в 12,7%,

миалгии – в 2,8%, синдром поражения ЖКТ – в 2,8% случаев, нарушение обоняния, кожные проявления и артралгии – по 1,4% случаев соответственно. Объем поражения легких (в %) по данным компьютерной томо-

графии органов грудной клетки (КТ ОГК) у 185 пациентов представлен на рис. 1.

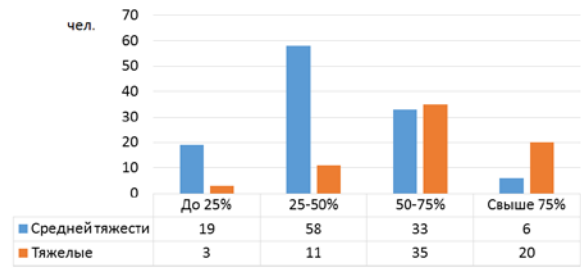


Рис. 1. КТ ОГК у пациентов в группе тяжелого и среднетяжелого течения заболевания

В отделении реанимации и интенсивной терапии находились 33 пациента с тяжелой степенью заболевания, что составляет 17,4% от общего числа пациентов.

Среди среднетяжелых пациентов без кислородной поддержки было 74 (62,2%), пациентов с тяжелой степенью – 27 (38%). Оксигенация кислородом через маску и/или канюли проведена 24 (20,2%) и 21 (17,6%) среднетяжелому пациенту соответственно; 9 (12,7%) и 28 (39,4%) тяжелым пациентам соответственно. Пациентам в тяжелом состоянии чаще требовались искусственная вентиляция легких – 26 (36,6%) и экстракорпоральная мембранная оксигенация – 1 (1,4%) пациенту.

Сила связи коморбидных заболеваний с тяжестью течения COVID-19 показаны на рис. 2.

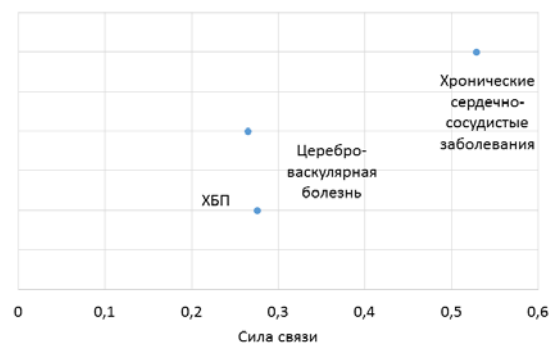


Рис. 2. Сила связи хронических заболеваний и вероятности перехода из среднетяжелой группы в тяжелую.

Сравнительный анализ был проведен нами методами статистического расчета, в результате которого было получено что в соответствии с критериями χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса и поправкой на правдоподобие взаимосвязь между вероятностью перехода из средней тяжести в тяжелое состояния и сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов имеет уровень значимости $p < 0,001$, при этом значение критерия приобретает значения 52,909, 50,750 и 56,410 соответственно. Минимальное значение такого ожидаемого явления составляет 34,75. ϕ -критерий составляет 0,528, а коэффициент сопряженности Пирсона – 0,467, что

свидетельствует об относительно сильной связи между наличием сердечно-сосудистой патологии и вероятностью перехода пациента из группы средней тяжести в тяжелую. Вывод: хронические сердечно-сосудистые патологии увеличивают вероятность перехода в тяжелое состояние (утяжеляют течение инфекционного процесса) ($p < 0,001$) (см. рис. 2).

Для оценки значимости различий тяжести заболевания в зависимости от наличия цереброваскулярной болезни (ЦВБ) были подсчитаны статистические критерии: $\chi^2 - 13,31$, χ^2 с поправкой Йейтса – 11,231, χ^2 с поправкой на правдоподобие – 13,288 с уровнем значимости $p < 0,001$, минимальное значение ожидаемого явления составило 4,86. При этом критерий $\phi - 0,265$, а коэффициент сопряженности Пирсона – 0,256, что определяет силу связи как среднюю. Вывод: наличие цереброваскулярной болезни умеренно влияет на вероятность перехода пациентов из среднетяжелого в тяжелое состояние ($p < 0,001$) (см. рис. 2).

Для хронической болезни почек (ХБП) и вероятности перехода в тяжелое состояние критерии принимают следующие значения: $\chi^2 - 14,374$, χ^2 с поправкой Йейтса – 12,400, χ^2 с поправкой на правдоподобие – 14,188, $\phi - 0,275$, а коэффициент сопряженности Пирсона – 0,265, что свидетельствует о средней степени тяжести. Минимальное значение ожидаемого явления составило 5,98. Вывод: наличие ХБП умеренно влияет на вероятность перехода пациентов из среднетяжелого в тяжелое состояние ($p < 0,001$) (см. рис. 2).

Рост числа летальных случаев в группах пациентов с COVID-19 коррелировал с возрастом: в возрастной группе от 15 до 44 лет летальных случаев не было зарегистрировано, в возрастной группе 45 лет – 64 года летальность составила 5,1%, в возрастной группе 65-74 лет – 10,71% в возрастной группе 75+ летальность встречалась достоверно чаще и достигала 25% ($p = 0,002$).

При сравнении групп тяжелого и среднетяжелого течения болезни, была обнаружена связь между тяжестью состояния и определенной сопутствующей патологией (ССЗ, ХБП с почечной недостаточностью и ЦВБ), что указывает на принадлежность таковых к значимым факторам риска, ассоциированным с тяжелым течением заболевания.

Заключение

У пациентов исследуемой когорты основной симптомокомплекс COVID-19 включал характерные для ОРВИ расстройства с преобладанием проявлений лихорадочно-интоксикационного и катарально-респираторного синдромов. У 30% больных также имели место диспепсические и кожные проявления и артро-миалгии.

Таким образом, пациенты в возрасте старше 75 лет с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хроническими заболеваниями почек, осложненными почечной недостаточностью, цереброваскулярной болезнью представляют группу риска тяжелого течения COVID-19.

Сведения об авторах статьи:

Генералова Любовь Викторовна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: generals1100@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9433-2468.

Бургасова Ольга Александровна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», руководитель клинической базы ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ». Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: olgaburgasova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5486-0837.

Колобухина Людмила Васильевна – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Адрес: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18. E-mail: lkolobuchina@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5775-3343.

Тетова Вера Борисовна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: tetovera@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4007-7622.

Гущин Владимир Алексеевич – к.б.н., руководитель референсного центра по коронавирусной инфекции и лаборатории механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Адрес: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18. E-mail: wowaniada@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9397-3762.

Мелконян Георгий Геннадьевич – д.м.н., главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» ДЗМ. Адрес: 115093, г. Москва, ул. Павловская, 25.

Генералов Евгений Александрович – к.ф.-м.н., старший научный сотрудник кафедры биофизики физического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Адрес: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, 1, стр. 2. E-mail: generals1179@gmail.ru. ORCID: 0000-0001-9135-6405.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708-1720.
2. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W.J. Guan [et al.] // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 2000547.
3. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy / G. Grasselli [et al.] // JAMA Intern. Med. – 2020. – Vol. 180, № 10. – P. 1345-1355.
4. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study / A.B. Docherty [et al.] // BMJ. – 2020. – Vol. 369. – P. m1985.

5. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives / M. Nishiga [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 543-558.
6. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P.1061-1069.
7. Gansevoort, R.T. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality / R.T. Gansevoort, L.B. Hilbrands // Nat. Rev. Nephrol. – 2020. – Vol. 16, № 12. – P. 705-706.
8. The impact of SARS-CoV-2 on the most common comorbidities – a retrospective study on 814 COVID-19 deaths in Romania / M.G. Barbu [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2020. – Vol. 7. – P. 567199.
9. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19 / A. Sanyaolu [et al.] // SN Compr. Clin. Med. – 2020. – Vol. 2, № 8. – P. 1069-1076.
10. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhou [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 99. – P. 47-56.
11. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition / V.M. Ranieri [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 23. – P. 2526-2533.

REFERENCES

1. Guan W.J. [et al.]. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. Med. 2020;382(18):1708-1720. (in Engl.). doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Guan W.J. [et al.]. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Eur. Respir. J. 2020;55(5):2000547. (in Engl.). doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
3. Grasselli G. [et al.]. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. JAMA Intern. Med. 2020;180(10):1345-1355. (in Engl.). doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
4. Docherty A.B. [et al.]. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985. (in Engl.). doi: 10.1136/bmj.m1985.
5. Nishiga M. [et al.]. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat. Rev. Cardiol. 2020;17(9):543-558. (in Engl.). doi: 10.1038/s41569-020-0413-9.
6. Wang D. [et al.]. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-1069. (in Engl.). doi: 10.1001/jama.2020.1585.
7. Gansevoort R.T., Hilbrands L.B. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. Nat. Rev. Nephrol. 2020;16(12):705-706. (in Engl.). doi: 10.1038/s41581-020-00349-4.
8. Barbu M.G. [et al.]. The impact of SARS-CoV-2 on the most common comorbidities – a retrospective study on 814 COVID-19 deaths in Romania. Front Med (Lausanne). 2020;7:567199. (in Engl.). doi: 10.3389/fmed.2020.567199.
9. Sanyaolu A. [et al.]. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. SN Compr. Clin. Med. 2020;2(8):1069-1076. (in Engl.). doi: 10.1007/s42399-020-00363-4.
10. Zhou Y. [et al.]. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Infect. Dis. 2020;99:47-56 (in Engl.). doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.029.
11. Ranieri V.M. [et al.]. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA. 2012;307(23):2526-2533. (in Engl.). doi: 10.1001/jama.2012.5669.

УДК 616-00

© Л.Р. Зеленцова, Г.Э. Кузнецов, Л.Р. Тенчурина, 2022

Л.Р. Зеленцова, Г.Э. Кузнецов, Л.Р. Тенчурина
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ
У ЖЕНЩИН ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Оренбург

Цель: выявить взаимосвязь функционального состояния сосудов у женщин перименопаузального возраста с параметрами метаболического и провоспалительного статуса.

Материал и методы. В исследование включены 80 женщин перименопаузального возраста, которые были выделены в 2 группы: группа с нормальной функцией эндотелия (n= 36) и группа с эндотелиальной дисфункцией (ЭД) (n=44). Проведены сбор анамнеза, клинический осмотр с оценкой антропометрических данных, оценка провоспалительного статуса, ультразвуковое исследование общих сонных артерий.

Результаты. По возрасту, распространенности артериальной гипертензии, артериальному давлению различий у пациентов обеих групп не было. Выявлена значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь эндотелийзависимой вазодилатации правой плечевой артерии с индексом массы тела ($\rho = -0,25$), с отношением окружности талии к окружности бедер ($\rho = -0,26$), просветом правой ($\rho = -0,40$) и левой ($\rho = -0,36$) общих сонных артерий, с С-реактивным белком ($\rho = -0,22$). Коэффициент V Крамера между наличием ЭД и ожирением – 0,39, $p < 0,05$; между наличием ЭД и менопаузы – 0,40, $p < 0,001$, что подтверждает взаимосвязь между функциональным состоянием сосудов и антропометрическими данными.

Заключение. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) имеет взаимосвязи с антропометрическими данными, ожирением, менопаузальным и провоспалительным статусом у женщин перименопаузального возраста.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, перименопаузальный возраст, эндотелийзависимая вазодилатация, кардиоваскулярная профилактика.

L.R. Zelentsova, G.E. Kuznetsov, L.R. Tenchurina
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PERIMENOPAUSAL WOMEN

Objective: to identify the relationship between the functional state of blood vessels in women of perimenopausal age and the parameters of metabolic and proinflammatory status.

Material and methods. The study included 80 women of perimenopausal age, divided into a group with normal endothelial function (n= 36) and a group with endothelial dysfunction (ED) (n= 44). Anamnesis was collected, clinical examination with collection of anthropometric data, assessment of the proinflammatory status, ultrasound examination of the common carotid arteries were performed.

Results. There were no differences in age, prevalence of hypertension, and blood pressure. A significant negative correlation was revealed between the endothelium-dependent vasodilation of the right brachial artery and the body mass index ($\rho = -0.25$), the ratio of waist circumference to hip circumference ($\rho = -0.26$), the lumen of the right ($\rho = -0.40$) and left ($\rho = -0.36$) common carotid artery, C-reactive protein ($\rho = -0.22$). Kramer's coefficient V between the presence of ED and obesity - 0.39, $p < 0.05$; between the presence of ED and menopause - 0.40, $p < 0.001$.

Conclusion. ED has close correlations with anthropometric data, obesity, menopausal and proinflammatory status in perimenopausal women.

Key words: endothelial dysfunction, perimenopausal age, endothelium-dependent vasodilation, cardiovascular prevention.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, остаются лидирующей причиной смертности женщин [1]. Известно, что важную роль в инициации атеросклеротического процесса занимает эндотелиальная дисфункция (ЭД) – патологическое состояние, характеризующееся дисбалансом между веществами с сосудорасширяющими, антимиотогенными и антитромбогенными свойствами и веществами с сосудосуживающими, протромботическими и пролиферативными характеристиками [2,3]. Одним из неинвазивных методов оценки вазодилаторной функции эндотелия является тест с реактивной гиперемией плечевой артерии. Методика данного исследования предложена D.S. Celermajer в 1992 г. [4].

По данным ряда авторов ожирение является независимым фактором риска дисфункции эндотелия у мужчин и женщин [5,6]. Ожирение ассоциируется с повышением продукции свободных радикалов кислорода и провоспалительных медиаторов [7]. Кроме того, ожирение провоцирует избыточную экспрессию индуцируемой изоформы синтазы оксида азота (NO-синтазы) и ограничивает его биодоступность для эндотелия [8]. На фоне значительного количества данных о патофизиологических процессах у женщин до и после менопаузы недостаточно информации о переходном- перименопаузальном- периоде и ключевых факторах начала атерогенеза у женщин.

Цель: выявить взаимосвязь функционального состояния сосудов у женщин перименопаузального возраста с параметрами метаболического и провоспалительного статуса.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Локальный этический комитет ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России одобрил протокол исследования. После подписания добровольного информированного согласия в исследование включено 80 женщины перименопаузального возраста. Критериями исключения были: сердечно-сосудистая патология, связанная с атеросклерозом и выявленная клинически, сахарный диабет 1- и 2-го типов, ревматические за-

болевания, гинекологические заболевания, климактерический синдром, больные, перенесшие хирургические операции или инфекции в течение последних 8 недель, иммунодефицит первичный и вторичный, хронические инфекции в стадии обострения, заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, онкологические заболевания различной локализации, злоупотребление алкоголем, заместительная менопаузальная терапия, прием гормональных контрацептивов, отсутствие менструации более 2-х лет.

У всех участвующих в исследовании проведены сбор анамнеза, клинический осмотр с оценкой антропометрических показателей: индекса массы тела (ИМТ), окружностей шеи (ОШ), талии (ОТ), бедер (ОБ).

Оценка эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) производилась на аппарате Philips EPIC 7 на правой плечевой артерии с датчиком высокого разрешения на продольном ультразвуковом срезе на 5 см выше локтевого сгиба по методике D.S. Celermajer и соавт. (1992). Изменение ЭЗВД более чем на 10% считались нормой. Меньшую степень дилатации оценивали как ЭД. На основании пробы с реактивной гиперемией женщины разделены на 2 группы: группу с нормальной функцией эндотелия и группу с ЭД.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) общих сонных артерий (ОСА) проведена на том же аппарате. Оценивали внутрисосудный диаметр ОСА, толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ), наличие внутрисосудных образований, пиковую систолическую скорость кровотока (V_{ps}), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMX), индекс периферического сопротивления (RI), пульсационный индекс (PI) в ОСА на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке артерии.

Уровни гомоцистеина С, интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ) определяли высокочувствительным методом с помощью иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Bio-Rad Model 680 с помощью коммерческих наборов Axis-Shield Diagnostics Ltd. (Великобритания), Вектор-Бест (Россия).

Артериальная гипертензия (АГ) устанавливалась при наличии в анамнезе повышения АД, измеренного в медицинском учреждении, выше – 140 и/или 90 мм рт. ст. на двух разных визитах. В соответствии с классификацией Российского кардиологического общества АГ 1-й степени устанавливалась при систолическом АД (САД) 140–159 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) 90–99 мм рт. ст., АГ 2-й степени при САД 160–179 мм рт. ст. и/или 100–109 мм рт. ст., АГ 3-й степени при САД выше 180 мм рт. ст. и/или ДАД выше 110 мм рт. ст. при отсутствии лечения. Избыточная масса тела определялась при ИМТ 25–29,9 кг/м². Ожирение 1-й степени определялось при ИМТ 30–34,9 кг/м², ожирение 2-й степени – при ИМТ 35–39,9 кг/м², ожирение 3-й степени – при ИМТ выше 40 кг/м².

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного пакета Statistica 12.0 для Windows. Для оценки качественных признаков рассчитывались относительные величины, в работе приведены данные об абсолютных значениях и процентах от общего числа. Для оценки уровня статистической значимости межгрупповых различий при оценке качественных данных использовался расчет критерия χ^2 Пирсона, при малых ожидаемых частотах использовались критерий Фишера и поправка Йетса. Распределение количественных признаков не подчи-

нялось закону нормального распределения. Количественные данные представлены в виде медиана (25 квартиль; 75 квартиль). Для оценки достоверности различий между значениями при оценке количественных данных использовался U-критерий Манна–Уитни. При проверке гипотез за критический уровень значимости p принято значение 0,05. Для оценки связи между количественными данными использовали критерий Спирмена, между качественными данными – критерий V Крамера, критический уровень значимости составляет $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным пробы с реактивной гиперемией ЭД выявлена у 44 (55%) женщин, у 36 (45%) женщин эндотелиальная функция сосудов не была нарушена. Средний возраст женщин с нормальной эндотелиальной функцией – 48 (46,5; 52,5) лет, с ЭД – 51 (47,5; 53) год, $p=0,053$. В менопаузе, определенной ретроспективно как период отсутствия менструаций более 1 года, находились 10 (27,8%) женщин с нормальной функцией эндотелия и 30 (68,2%) женщин с ЭД, χ^2 Пирсона 12,93, $p < 0,001$. Клинические данные групп исследования приведены в табл. 1. У женщин с ЭД показатели ИМТ и ОТ\ОБ были статистически значимо выше, чем у женщин с нормальной функцией эндотелия. Различий в АД выявлено не было.

Таблица 1

Клинические параметры групп исследования

Параметр	Эндотелиальная дисфункция, n= 44	Нормальная эндотелиальная функция, n= 36	p
Индекс массы тела, кг/м ²	26,9 (25,1; 31,6)	25,6 (22,0; 27,8)	0,003
Обхват талии\обхват бедер	0,83 (0,79; 0,89)	0,79 (0,76; 0,84)	0,004
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	125 (115; 131)	120 (110; 130)	0,353
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 (75; 85)	80 (75; 81)	0,711

Сопутствующая патология представлена в табл. 2. Артериальная гипертензия (АГ) в равной степени распространена в группах исследования. Все женщины с АГ принимали адекватную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), другой лекарственной терапии не было. Избыточная

масса тела и ожирение чаще встречались в группе женщин с ЭД.

По данным УЗДГ (табл. 3) просвет ОСА справа и слева был больше у женщин с ЭД. Скоростные характеристики гемодинамики не имели статистически значимых различий в группе сравнения.

Таблица 2

Сопутствующая патология у женщин групп исследования

Параметр	Эндотелиальная дисфункция, n= 44	Нормальная эндотелиальная функция, n= 36	χ^2 Пирсона	p
Артериальная гипертензия, n (%)				
1-я степень	2 (4,6)	4 (11,1)	2,07	0,558
2-я «-«	5 (11,4)	2 (5,6)		
3-я «-«	2 (4,6)	1 (2,8)		
Избыточная масса тела, n (%)	14 (31,8)	14 (38,9)	12,01	0,017
Ожирение, n (%)				
1-я степень	15 (34,1)	3 (8,3)		
2-я «-«	1 (2,3)	1 (2,8)		
3-я «-«	3 (6,8)	0		

Характеристика общей сонной артерии по результатам ультразвуковой доплерографии

Параметр	Эндотелиальная дисфункция, n= 44	Нормальная эндотелиальная функция, n= 36	P	Эндотелиальная дисфункция, n= 44	Нормальная эндотелиальная функция, n= 36	P
	Справа			Слева		
Просвет, мм	6,0 (5,7; 6,2)	5,7 (5,3; 5,8)	0,001	5,8 (5,7; 6,1)	5,5 (5,2; 5,7)	Менее 0,001
ТКИМ, мм	0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)	0,394	0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 1,0)	0,353
Vps, м/с	76,8 (64,9; 89,2)	80,5 (66,0; 85,3)	0,912	80,6 (75,0; 97,2)	78,7 (69,9; 90,3)	0,859
Ved, м/с	23,9 (20,0; 26,9)	24,3 (21,5; 27,1)	0,587	24,4 (20,1; 28,3)	25,1 (22,4; 28,4)	0,516
TAMX, м/с	40,7 (35,6; 46,5)	42,2 (38,7; 45,8)	0,600	44,5 (39,0; 49,3)	43,3 (38,8; 48,7)	0,600
RI	0,69 (0,67; 0,72)	0,68 (0,64; 0,72)	0,516	0,69 (0,66; 0,72)	0,68 (0,65; 0,74)	0,212
PI	1,3 (1,2; 1,6)	1,3 (1,1; 1,5)	0,497	1,3 (1,2; 1,5)	1,3 (1,1; 1,5)	0,593

Провоспалительный профиль представлен в табл. 4. Уровень СРБ был статистически значимо выше в группе женщин с ЭД. ИЛ-6 соответствовал норме в обеих группах, различий не имел. Уровень гомоцистеина в группе сравнения статистически не различался и превышал норму.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что ЭЗВД правой плечевой

артерии имеет обратную корреляционную взаимосвязь с ИМТ, ОТ\ОБ, ОТ, просветом правой и левой ОСА, уровнем СРБ. Корреляционной взаимосвязи между ЭЗВД и уровнем ИЛ-6, гомоцистеина, АД выявлено не было. Значения коэффициентов корреляции Спирмена приведены в табл. 5.

Таблица 4

Параметры медиаторов воспаления у пациенток обеих групп исследования

Параметр	Эндотелиальная дисфункция, n= 44	Нормальная эндотелиальная функция, n= 36	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,3 (11,9; 17,6)	13,5 (10,5; 18,5)	0,450
Интерлейкин 6, пг\мл	1,0 (0,3; 2,0)	0,8 (0,3; 1,6)	0,510
С-реактивный белок, мг\л	5,3 (1,4; 8,0)	2,2 (0,8; 6,0)	0,035

Таблица 5

Коэффициенты Спирмена (ρ) между эндотелийзависимой вазодилатацией и изученными параметрами, p < 0,05

Показатель	ИМТ	ОТ\ОБ	ОТ	Просвет правой ОСА	Просвет левой ОСА	С-РБ
Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД)	-0,25	-0,26	-0,32	-0,40	-0,36	-0,22

Коэффициент V Крамера между наличием ЭД и ожирением составил 0,39, p < 0,05; между наличием ЭД и менопаузы- 0,40, p < 0,001.

На рисунке показана отрицательная взаимосвязь между маркером субклинического воспаления- СРБ, маркером висцерального ожирения- ОТ\ОБ и функцией эндотелия сосудов.

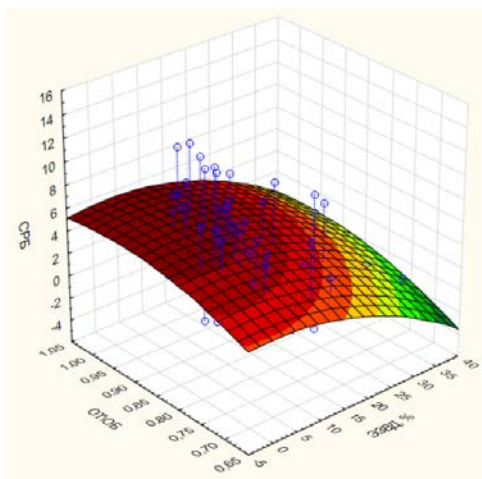


Рис. Взаимосвязь между антропометрическими данными (ОТ\ОБ), провоспалительным статусом (СРБ) и эндотелиальной функцией правой плечевой артерии (ЭЗВД) у женщин перименопаузального возраста

В нашем исследовании продемонстрирована взаимосвязь между функциональным состоянием сосудов и антропометрическими данными. Аналогичные результаты получены в работе М.Л. Линдиной и соавт. (2018) на

основании данных 108 пациентов (90 женщин и 18 мужчин) с ожирением и метаболическим синдромом. В результате было установлено, что ожирение может являться независимым фактором прогрессирования ЭД [9]. Однако выводов для женщин и их корреляции с менопаузальным статусом ранее сделано не было. По данным Е.Н. Смирновой и соавт. (2017) у женщин с ожирением в раннем постменопаузальном периоде чаще выявляется дисфункция эндотелия в виде снижения индекса тепловой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне по сравнению с фертильными женщинами, а наличие ожирения коррелирует с повышением уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, васкуло-эндотелиальный фактор роста) [10]. В нашей работе уровень СРБ был выше у женщин с ЭД, корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязи ЭЗВД с уровнем СРБ. Корреляции с иными изученными провоспалительными маркерами не были выявлены. Наше исследование ограничено тремя маркерами воспаления. Наличие взаимосвязи ЭЗВД с диаметром просвета правой и левой ОСА объясняется увеличением диаметра сосудов и ростом массы тела.

Научному сообществу известно влияние гормонального статуса на сосудистое русло. Дефицит эстрогенов во время менопаузы оказывает прямое влияние на сосудистую стенку, что приводит к дисбалансу вазоактивных медиаторов с преобладанием вазоконстрикторов. Изменение гормонального профиля в период менопаузы влечет перераспределение подкожно-жировой клетчатки и развития абдоминального ожирения, что способствует ЭД [9].

Полученные нами данные согласуются с рядом работ, в которых указывается нарушение эндотелиальной функции по результатам теста с ЭЗВД у женщин в менопаузе, однако нами получены дополнительные данные для женщин перименопаузального перехода. С.Н. Толстов и соавт. (2017) отмечают дисфункцию эндотелия у женщин в ранней менопаузе, а также корреляцию наличия ЭД со снижением уровня стабильных метаболитов

оксида азота (NO) и повышением концентрации асимметричного диметиларгинина и эндотелина 1 [11]. Н.А. Корягина и соавт. (2017) показали, что ЭД и увеличение ТКИМ встречаются чаще у женщин в период менопаузы с артериальной гипертонией по сравнению со здоровыми женщинами [5]. В нашем исследовании взаимосвязи между ЭД и наличием АГ, ТКИМ не были установлены.

Заключение

Эндотелиальная дисфункция, широко распространенная у женщин перименопаузального возраста, связана с антропометрическими данными, ожирением, провоспалительным и менопаузальным статусом. Патофизиологические механизмы развития ЭД и атерогенеза у женщин требуют дальнейшего изучения для формирования стратегий своевременной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Сведения об авторах статьи:

Зеленцова Лилия Раильевна – аспирант и ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7. E-mail: lili2410@yandex.ru.
Кузнецов Григорий Эдуардович – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7. E-mail: girshkuz@mail.ru.
Тенчурина Лерида Равильевна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7. E-mail: girshkuz@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Resursor.ru [Электронный ресурс] – Режим доступа: URL: <https://resursor.ru/statisticheskijbornik-zdravooxranenie-v-rossii-2019-polnayaversiya/1-demograficheskaya-situaciya> (дата обращения: 19.02.2022).
2. Эндотелиальная дисфункция и атеросклеротические фенотипы сонных артерий/ А.Н. Рябиков [и др.]// Атеросклероз. – 2020. – Т.6, №1. – С. 68-81. <https://doi.org/10.15372/ATER20200109>
3. Viridis, A. Human endothelial dysfunction: EDCFs/ A.Viridis, L.Ghiadoni, S.Taddei // Pflugers Arch. – 2010. – № 459. – P. 1015-1023.
4. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis/ D.S.Celermajer [et al.]// Lancet. – 1992. – Vol.340, №8828. – P.1111-1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f
5. Функциональное состояние эндотелия у женщин среднего возраста/ Н.А. Корягина [и др.]// Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2017. – № 8. – С. 12-16.
6. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного атеросклероза/ О.В. Фатенков [др.] // Наука и инновации в медицине. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 39-46. doi: 10.35693/2500-1388-2018-0-3-39-46.
7. Engin, A. Endothelial Dysfunction in Obesity/ A.Engin // Adv Exp Med Biol. – 2017; № 960. – P. 345–379. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_15
8. Кузнецова, И.В. Эндотелиальная дисфункция в контексте нарушений здоровья женщин от менархе до менопаузы/ И.В. Кузнецова// Медицинский алфавит. – 2019. – Т.4, №33. – С. 6-14. doi: 10.33667/2078-5631-2019-4-33(408)-6-14
9. Лындина, М.Л. Сосудистые нарушения при ожирении: факторы риска и клинические особенности/ М.Л. Лындина, А.Н. Шишкин // Juvenis scientia. – 2018. – № 2. – С. 9-13.
10. Смирнова, Е.Н. Дисфункция эндотелия у женщин с ожирением в раннем постменопаузальном периоде/ Е.Н. Смирнова, О.Н. Турунцева, С.Г. Шулькина // Вятский медицинский вестник. – 2017. – Т.1, №53. – С. 23-27.
11. Толстов, С.Н. Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе/ С.Н. Толстов, И.А. Салов, А.П. Ребров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т.13, №2. – С. 191-196. doi: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-191-196>.

REFERENCES

1. Resursor.ru [Electronic resource] – Access mode: URL: <https://resursor.ru/statisticheskijbornik-zdravooxranenie-v-rossii-2019-polnayaversiya/1-demograficheskaya-situaciya> (date of access: 02/19/2022).
2. Endothelial dysfunction and carotid artery atherosclerotic phenotypes/ A.N. Ryabikov [et al.]// Atheroscleroz.- 2020.- Vol. 16, № 1.- P. 68-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/ATER20200109>
3. Viridis, A. Human endothelial dysfunction: EDCFs/ A.Viridis, L.Ghiadoni, S.Taddei // Pflugers Arch.- 2010.-№ 459.-P. 1015-1023.
4. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis/ D.S.Celermajer [et al.] // Lancet.- 1992.- Vol.340, №8828.-P.1111– 1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f
5. Funktsional'noe sostoyaniye endoteliya u zhenshchin srednego vozrasta/ N.A. Koryagina [et al.]// Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk.- 2017.-№ 8.-P. 12-16. (In Russ.)
6. Endothelial dysfunction as predictor of subclinical and manifest atherosclerosis / O.V. Fatenkov [et al.] // Science and Innovations in Medicine. - 2018. - Vol. 3. - N. 3. - P. 39-46. doi: 10.35693/2500-1388-2018-0-3-39-46
7. Engin, A. Endothelial Dysfunction in Obesity/ A.Engin // Adv Exp Med Biol.- 2017; № 960.- P. 345–379. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_15
8. Kuznetsova, I.V. Endothelial dysfunction in context of women's health disorders from menarche to menopause/ I.V. Kuznetsova // Medical alphabet.- 2019.- Vol.4, №33.- P.6-14. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-33\(408\)-6-14](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-33(408)-6-14)

9. Lyndina, M.L. Sosudistye narusheniya pri ozhireнии: faktory riska i klinicheskie osobennosti/ M.L. Lyndina, A.N. Shishkin // *Juvenis scientia*.- 2018.- № 2.- P. 9-13. (In Russ.)
10. Smirnova, E. N. Disfunktsiya endoteliya u zhenshchin s ozhireнием v rannem postmenopauzal'nom periode/ E.N. Smirnova, O.N. Turuntseva, S.G. Shul'kina // *Vyatskii meditsinskii vestnik*.- 2017.- Vol.1, №53.- P. 23-27. (In Russ.)
11. Tolstov, S.N. Endothelial Dysfunctions and their Correction in Women with Early Postmenopause/ S.N. Tolstov, I.A. Salov, A.P. Rebrov // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*.- 2017.- Vol.13, №2.- P. 191-196. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-191-196

УДК 616.9:616.311
© Коллектив авторов, 2022

М.Н. Вильданов, Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова
ОЦЕНКА БОЛЕВЫХ ОЩУЩЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ ПО АВТОРСКОЙ ПРОГРАММЕ ДЛЯ ЭВМ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: оценить субъективные болевые ощущения с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли у пациентов с различными формами красного плоского лишая (КПЛ) по авторской программе для ЭВМ в состоянии покоя, при разговоре, при приеме пищи и чистке зубов.

Материал и методы. Проведена оценка болевых ощущений у 287 пациентов с верифицированным диагнозом КПЛ и у 32 пациентов контрольной группы с использованием ВАШ боли по авторской программе для ЭВМ «PainStim – оценка болевых ощущений».

Результаты и обсуждение. Наиболее высокие показатели по ВАШ боли отмечались у пациентов с эрозивно-язвенной формой (ВАШ = 37,6±13,7), буллезной формой (ВАШ = 31,0±6,6) при разговоре, приеме пищи, чистке зубов у данных пациентов показатели ВАШ существенно были выше – 77,4±9,18 и 68,0±5,44 соответственно, что интерпретировалось как «сильные болевые ощущения». Гиперкератотическая и экссудативно-гиперемическая формы КПЛ при приеме пищи имели показатели по ВАШ боли 15,0±5,02 и 11,6±4,71 соответственно, что интерпретировалось как «слабые болевые ощущения». Пациенты с атипичной формой КПЛ при разговоре отмечали дискомфорт, слабые болезненные ощущения (ВАШ = 11,4±2,76), при приеме пищи и чистке зубов по ВАШ = 44,6±9,42, что является верхней границей между слабыми и умеренными болевыми ощущениями. У пациентов с типичной формой КПЛ не отмечалось каких-либо болевых ощущений как в состоянии покоя и при разговоре, так и при приеме пищи и чистке зубов. Статистически значимого различия между основной и контрольной группами не выявлено.

Заключение. Установлена зависимость между интенсивностью болезненных ощущений от форм КПЛ (эрозивно-язвенной, буллезной, атипичной, экссудативно-гиперемической и атипичной). Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения цифровой оценки болевых ощущений в различных состояниях (в покое, при разговоре, приеме пищи, чистке зубов) при КПЛ в протокол комплексного обследования пациентов и на этапах их лечения.

Ключевые слова: красный плоский лишай, боль, диагностика и оценка боли, цифровая диагностика.

M.N. Vildanov, L.P. Gerasimova, T.S. Chemikosova
ASSESSMENT OF PAIN IN PATIENTS WITH ORAL LICHEN PLANUS
USING THE AUTHOR'S PROGRAM

Purpose: to evaluate subjective pain sensations using the visual analogue scale (VAS) of pain in patients with various forms of oral lichen planus (OLP) using the author's computer program at rest, while talking, while eating (brushing teeth).

Material and methods. Pain sensations were assessed in 287 patients with a verified diagnosis of OLP and 32 patients in the control group using the VAS of pain using the author's computer program «PainStim – pain assessment».

Results and discussion. The highest VAS scores for pain were observed in patients with erosive-ulcerative form (VAS = 37,6±13,7), bullous form (VAS = 31,0±6,6) during conversation; when eating (brushing teeth) in these patients, the VAS values were significantly higher – 77,4±9,18 and 68,0±5,44, respectively, which was interpreted as «severe pain». Hyperkeratotic and exudative-hyperemic forms of LP when eating had pain VAS scores of 15,0±5,02 and 11,6±4,71, respectively, which was interpreted as «weak pain». Discomfort, weak pain sensations (VAS = 11,4±2,76) were noted as an atypical form of OLP when talking, while taking 44,6±9,42, which is the upper limit between «weak» and «moderate» pain sensations. In patients with a typical form of LP, there were no pain sensations both at rest, when talking, and when eating; there was no statistically significant difference between the control group.

Conclusions. A relationship was established between the intensity of pain sensations and the form of OLP (erosive-ulcerative, bullous, atypical, exudative-hyperemic and atypical). The data obtained indicate the need to include a digital assessment of pain in various states (at rest, while talking, while eating/brushing teeth) with OLP in the protocol of a comprehensive examination of patients and at the stages of treatment.

Key words: oral lichen planus, pain, diagnosis and assessment of pain.

Красный плоский лишай полости рта (КПЛ) является относительно распространенным иммуноопосредованным заболеванием, при котором пациенты часто испытывают дискомфорт, различной степени болезненные ощущения в полости рта, затруднение при приеме пищи и значительное ухудшение качества жизни в результате стойкого воспале-

ния и изъязвления слизистой оболочки рта (СОП) [1,2]. Данное заболевание может сопровождаться различными клиническими проявлениями, начиная от характерных белых ретикулярных поражений и заканчивая эритемой и изъязвлением СОП.

Поскольку у этого заболевания нет однозначной этиологии, основной целью лече-

ния КПЛ являются уменьшение болезненных симптомов в полости рта, корригирование репаративных процессов и улучшение качества жизни пациентов, связанное со здоровьем полости рта [3-6].

Согласно определению, предложенному Международной ассоциацией по изучению боли (IASP), «Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое человеком в терминах такого повреждения» [7]. Ввиду того, что симптоматика КПЛ, особенно при эрозивных формах, тяжелая и болезненная, а лечение длительное, у пациентов прослеживается связь между клиникой и тревожно-депрессивными состояниями.

Субъективные ощущения, сообщаемые пациентами, такие как боль, могут быть использованы в качестве ключевых показателей как в клинической практике, так и в исследованиях на всех этапах лечения.

Цель исследования – оценить субъективные болевые ощущения с использованием визуально-аналоговой шкалы боли у пациентов с различными формами КПЛ с применением авторской программы для ЭВМ в состоянии покоя, при разговоре, при приеме пищи, чистке зубов.

Материал и методы

Стоматологическое обследование было проведено на базах кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и Клинической стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. В исследовании участвовали 287 пациентов (основная группа); средний возраст которых составил $47,8 \pm 9,0$ года; мужчин – 121

(42,1%), женщин – 166 (57,9%) с верифицированным диагнозом красный плоский лишай, с поражением только СОР.

В контрольную группу пациентов вошли 32 человека (мужчин 13 (39%), женщин – 19 (61%)) в возрасте $48,4 \pm 7,6$ года, обратившихся с теми или иными жалобами по поводу заболеваний тканей пародонта.

Оценку субъективных болевых ощущений при КПЛ проводили с помощью авторской программы «PainStim – оценка болевых ощущений» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022614825), в которой реализованы общепринятые шкалы болевых ощущений, такие как визуально-аналоговая (Visual analog scale, VAS), числовая рейтинговая (Numeric rating scale, NRS), шкала Wong-Baker (Wong-Baker scale, WBS) и вербально-рейтинговая шкала (Verbal rating scale, VRS) оценки болевых ощущений (см. рисунок). После тестирования программа автоматически выдает результаты и интерпретацию каждого теста [8]. Пациенты основной и контрольной групп отмечали уровень болевых ощущений в состоянии покоя, во время разговора, при приеме пищи, чистке зубов по визуально-аналоговой шкале боли на планшете под управлением операционной системы Андроид. Градация оценки ВАШ (в % от общей длины шкалы): 0-4 – отсутствие боли; 5-44 – слабая боль; 45-74 – умеренная боль; 75-100 – сильная боль.

В отличие от традиционного тестирования, использование программы «PainStim – оценка болевых ощущений» позволяет безошибочно рассчитывать и интерпретировать полученные результаты; значительно сократить временные затраты; полностью исключить использование бумажных носителей, сокращая тем самым материальные издержки.

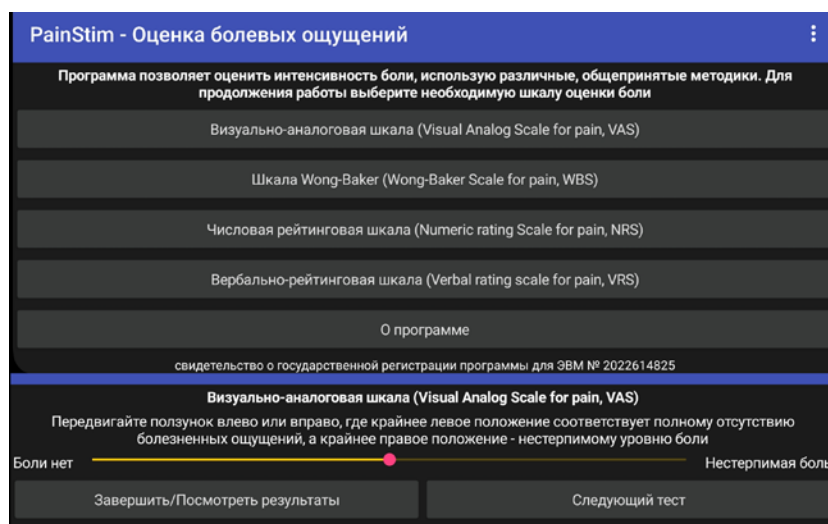


Рис. Интерфейс авторской программы «PainStim – оценка болевых ощущений»

Статистическая обработка данных была проведена в Prism – GraphPad v.8.01, в Microsoft Excel 2019. После объединения результатов в единую базу была проведена окончательная оценка субъективных болевых ощущений у пациентов основной группы (с различными формами КПЛ) и у пациентов контрольной группы. Статистический анализ проводился с проверкой групп на нормальность распределения (критерий Колмогорова–Смирнова) и применением непараметрических методов множественного сравнения (критерий Данна).

Результаты и обсуждение

Жалобы пациентов с КПЛ варьировались от их отсутствия, измененного («необычный») вида СОР, чувства стянутости

слизистой ротовой полости до болезненности различной степени выраженности при приеме пищи, чистке зубов и разговоре.

Верификация диагноза и клинических форм была проведена на основании жалоб, анамнеза с применением дополнительных методов обследования: аутофлюоресцентной стоматоскопии, люминесценции, дифференциальной диагностики.

После обработки результатов стоматологического обследования получены следующие данные: наиболее часто встречались типичная (39,7%, n=114), эрозивно-язвенная (31,0%, n=89) и экссудативно-гиперемическая (21,9%, n=63) и другие формы КПЛ (7,4%, n=21) (табл.1).

Таблица 1

Клинические формы красного плоского лишая в структуре обследованных пациентов (n=287)

Формы КПЛ	Общее количество, n=287	Мужчин, n=121	Женщин, n=166	Возраст, $\bar{X} \pm SD$
Типичная	114	44	70	45,1±9,0
Эрозивно-язвенная	89	47	42	48,8±8,9
Экссудативно-гиперемическая	63	25	38	51,2±8,7
Атипичная	10	3	7	49,2±4,3
Буллезная	6	2	4	43,5±4,3
Гиперкератотическая	5	0	5	51,0±8,5

В состоянии покоя (рот пациента закрыт, отсутствуют какие-либо движения языком, щеками) между пациентами контрольной группы и пациентами с КПЛ не выявлено каких-либо статистически значимых различий, визуально-аналоговая шкала

(ВАШ) интерпретировалась как «отсутствие боли». Пациенты контрольной группы в состоянии покоя, при разговоре, при приеме пищи, чистке зубов не испытывали каких-либо болевых ощущений в полости рта (табл. 2).

Таблица 2

Оценка болевых ощущений по шкале ВАШ у пациентов основной и контрольной групп в состоянии покоя, при разговоре, при приеме пищи и чистке зубов

Формы КПЛ	Количество, n=319	В состоянии покоя		При разговоре		При приеме пищи и чистке зубов	
		ВАШ, $\bar{X} \pm SD$	95% ДИ	ВАШ, $\bar{X} \pm SD$	95% ДИ	ВАШ, $\bar{X} \pm SD$	95% ДИ
Типичная	114	1,37±1,49	1,09 - 1,64	2,00±1,67	1,69 - 2,31	2,78±1,44**	2,51 - 3,05
Эрозивно-язвенная	89	4,9±2,57	4,36 - 5,44	37,6±13,7***	34,8 - 40,5	77,4±9,18***	75,5 - 79,4
Экссудативно-гиперемическая	63	3,32±1,98	2,82 - 3,82	4,54±1,65	4,12 - 4,96	11,6±4,71***	10,4 - 12,7
Атипичная	10	1,9±1,37	0,92 - 2,88	11,4±2,76***	9,43 - 13,4	44,6±9,42***	37,9 - 51,3
Буллезная	6	4,67±1,37	3,23 - 6,1	31,0±6,6***	24,1 - 37,9	68,0±5,44***	62,3 - 73,7
Гиперкератотическая	5	1,83±0,75	1,04 - 2,62	4,17±1,94	2,13 - 6,2	15,0±5,02***	9,73 - 20,3
Пациенты контрольной группы	32	0,34±0,6	0,12 - 0,56	0,53±0,76	0,25 - 0,8	0,68±0,78	0,40 - 0,96

* – критерий Данна, различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой (p<0,05);

** – критерий Данна, различия статистически значимы в группе КПЛ (p<0,05).

У пациентов с типичной формой КПЛ не отмечалось каких-либо болевых ощущений ни в состоянии покоя, ни при разговоре, ни при приеме пищи, ни чистке зубов. Тем не менее единичные пациенты сообщали о небольшом дискомфорте при приеме пищи, что в общей картине статистически было не значимо (табл.2).

Пациенты с эрозивно-язвенной формой (ВАШ = 37,6±13,7) и буллезной формой (ВАШ = 31,0±6,6) отмечали дискомфорт, слабые болезненные ощущения. При приеме пищи и чистке зубов у данных пациентов показатели по ВАШ существенно были вы-

ше – 77,4±9,18 и 68,0±5,44 баллов соответственно, что интерпретировалось как сильные болевые ощущения. Со слов пациентов, особенно провоцировала боль горячая и острая пища.

Гиперкератотическая и экссудативно-гиперемическая формы КПЛ статистически значимо проявлялись при оценке по ВАШ при приеме пищи и чистке зубов. Значения по ВАШ при таком тестировании составили 15,0±5,02 и 11,6±4,71 в баллах соответственно, что интерпретировалось как слабые болевые ощущения. В состоянии покоя и при разговоре данные формы КПЛ статистически

значимо не различались по сравнению с аналогичными показателями у пациентов контрольной группы.

Пациенты с атипичной формой КПЛ при разговоре отмечали дискомфорт и слабые болезненные ощущения (ВАШ=11,4±2,76). При приеме пищи и чистке зубов значения статистически значимо были выше и составили 44,6±9,42 балла, что является верхней границей между слабыми и умеренными болевыми ощущениями.

Заключение

Проведенное исследование 287 пациентов с КПЛ и 32 пациентов контрольной группы с использованием авторской программы «PainStim – оценка болевых ощущений» достоверно установило зависимость между интенсивностью болезненных ощущений и формой КПЛ. Наибольший уровень болезненных ощущений отмечался у пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ (ВАШ = при разговоре

37,6±13,7; приеме пищи и чистке зубов 77,4±9,18).

Болевые ощущения у пациентов с эрозивно-язвенной, буллезной, атипичной, экссудативно-гиперемической, гиперкератотической формами КПЛ повышались, начиная от состояния покоя до состояния приема пищи и чистки зубов.

Изучение болевых ощущений при приеме пищи и чистке зубов дало наиболее дифференцированную и информативную оценку форм КПЛ (критерий Данна, $p < 0,05$). В связи с этим нами рекомендовано оценивать болевые ощущения именно при таком состоянии.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения цифровой оценки болевых ощущений при различных состояниях (в покое, при разговоре, при приеме пищи и чистке зубов) при КПЛ в протокол комплексного обследования пациентов и на этапах их лечения.

Сведения об авторах статьи:

Вильданов Марат Нафисович – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: vilmaren@mail.ru.

Герасимова Лариса Павловна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Чемикосова Татьяна Степановна – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

- Герасимова, Л.П. Особенности стоматологического статуса у пациентов с кератозами слизистой оболочки рта / Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова, М.Н. Вильданов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 6. – С. 47-50.
- Гурьевская О.А. Некоторые особенности клинической манифестации типичных и осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта по данным наблюдения. / О.А. Гурьевская, М.А. Ливзан, И.Н. Усманова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 63-69.
- Дороженок, И.Ю. Красный плоский лишай, COVID-19 и депрессия: психосоматические корреляции / И.Ю. Дороженок, Е.С. Снарская, М.В. Михайлова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 1. – С. 122-125.
- Ибрагимова, М.Х. Красный плоский лишай полости рта. Клиника и лечение / М.Х. Ибрагимова, З.У. Муродова, Ш.И. Самадова // Stomatologiya. – 2020. – № 4. – С. 45-48.
- Красный плоский лишай / О.Ю. Олисова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 356-360.
- Особенности проявлений различных форм плоского лишая на слизистой оболочке рта по данным клинического наблюдения / О. А. Гурьевская, И. Н. Усманова // Dental Forum. – 2021. – № 4(83). – С. 24.
- Особенности современного клинического течения красного плоского лишая / Р.А. Равдин [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 119-120.
- Оценка симптомов боли, сухости, жжения при различных формах плоского лишая слизистой оболочки рта / О.А. Гурьевская, И.Н. Усманова, В.О. Сенина, Р.Д. Юнусова // Российская стоматология. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 41-43.
- Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2022614825. Российская Федерация. PainStim – оценка болевых ощущений / М.Н. Вильданов, Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – № 2022614825; заявл. 15.03.2022; опубл. 28.03.2022. – 1 с.
- Современный взгляд на этиологию и патогенез плоского лишая и лихеноидных поражений слизистой оболочки рта / О.А. Гурьевская, И.Н. Усманова, З.Р. Хисматуллина [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 5-13.
- Сурдина, Э.Д. Критерии оценки тяжести течения красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Э.Д. Сурдина, А.В. Силин, Г.Г. Родионов // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 73-81.
- The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises / S.N. Raja [et al.] // Pain. – 2020. – Vol. 161, № 9. – P. 1976-1982.

REFERENCES

- Gerasimova L.P., Chemikosova T.S., Vildanov M.N. Features of the dental status in patients with keratoses of the oral mucosa. Bashkortostan Medical Journal. 2014;9(6):47-50. (in Russ.).
- Guryevskaya O.A. Some features of clinical manifestation of typical and complicated forms of lichen planus on the oral mucosa according to observation data. / O.A. Guryevskaya, M.N. Livzan, I.N. Usmanova et al. // Actual problems in dentistry. 2021;7(1): 63-69. (in Russ.).
- Dorozhenok I.Yu., Snarskaya E.S., Mikhailova M.V. Lichen planus, COVID-19 and depression: psychosomatic correlations / S.S. Kor-sakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(1):122-125. (in Russ.) doi: 10.17116/jnevro2022122011122.
- Ibragimova M.Kh., Murodova Z.U., Samadova Sh.I. Lichen planus of the oral cavity. Clinic and treatment. Stomatologiya. 2020;(4):45-48. (in Russ.). doi: 10.34920/2091-5845-2020-94.

5. Olisova O.Yu. [et al.]. Lichen planus. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2020;23(5):356-360. (in Russ.). doi: 10.17816/dv59113.
6. Features of the manifestations of various forms of lichen planus on the oral mucosa according to clinical observation. / O.A. Guryevskaya, I.N. Usmanova. // Dental Forum. 2021;83 (4): 24. (in Russ.).
7. Ravodin R.A. [et al.]. Features of the modern clinical course of lichen planus. Problems of Medical Mycology. 2020;22(3):119-120. (in Russ.).
8. Assessment of symptoms of pain, dryness, burning in various forms of lichen planus of the oral mucosa / O. A. Guryevskaya, I. N. Usmanova, V. O. Senina, R. D. Yunusova // Russian dentistry. 2022;15(2): 41-43. (in Russ.).
9. Vildanov M.N., Gerasimova L.P., Chemikosova T.S. Certificate of state registration of the computer program № 2022614825. Russian Federation. PainStim – Pain Score. The applicant is a Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Appl. 15.03.2022. Publ. 28.03.2022. 1 p. (in Russ.).
10. A modern view on the etiology and pathogenesis of lichen planus and lichenoid lesions of the oral mucosa / O. A. Guryevskaya, I. Usmanova, Z. R. Hismatullina [et al.] // Actual Problems in Dentistry. 2021;17(2): 5-13. (in Russ.).
11. Surdina E.D., Silin A.V., Rodionov G.G. Criteria for assessing the severity of lichen planus of the oral mucosa. Medical Alliance. 2021;9(1):73-81. (in Russ.).
12. Raja S.N. [et al.]. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. 2020;161(9):1976-1982.

УДК 617-089.844

© В.А. Руденко, Л.Н. Какаулина, И.В. Верзакова. 2022

В.А. Руденко^{1,2}, Л.Н. Какаулина^{1,2}, И.В. Верзакова¹
**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ
 ПАНКРЕАТОГЕННЫХ ЖИДКОСТНЫХ СКОПЛЕНИЙ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи», г. Уфа

Цель исследования: оценить возможность использования ультразвуковой диагностики для прогнозирования тяжести острого панкреатита, влияние ультразвуковых признаков, в частности жидкостных скоплений, выявленных в первые три дня госпитализации на вероятность развития осложнений, необходимость оперативного вмешательства и длительность госпитализации.

Материал и методы. Проведен анализ результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости, полученных в первые три дня госпитализации 324 пациентов с диагнозом острый панкреатит. По факту законченного случая заболевания определялась степень тяжести согласно последнему пересмотру классификации Атланта.

Результаты. Оценили влияние ультразвуковых признаков при развитии тяжелого острого панкреатита на возможность формирования осложнений, необходимость оперативного вмешательства и длительность госпитализации с помощью бинарной логистической регрессии. Статистической значимостью обладают следующие показатели: наличие слабоограниченного скопления жидкости ($p < 0,001$), отсутствие визуализации поджелудочной железы вследствие аэроколии ($p < 0,001$).

Вывод. Учитывая доступность ультразвукового метода, необходимо рационально использовать его с целью раннего прогнозирования тяжести острого панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит, панкреонекроз, ультразвуковое исследование.

V.A. Rudenko, L.N. Kaulina, I.V. Verzakova
**PREDICTIVE USEFULNESS FOR ULTRASOUND
 OF PERIPANCREATIC FLUID COLLECTIONS**

Objective. To assess the usefulness of abdominal ultrasound for the evaluation of patients with acute pancreatitis (AP).

Material and methods. Our retrospective study included 324 hospitalized patients with AP. According to the Atlanta criteria, 60.5% of patients had mild and 38.5% had severe AP. Ultrasound examination was performed in emergency at admission and in follow-up at 3 days.

Results. Assessed the influence of ultrasound signs in the development of severe acute pancreatitis on the possibility of complications, the need for surgical intervention and the duration of hospitalization with the help of binary logistic regression. The following indicators are of statistical significance: the presence of a weakly detaminded accumulation of liquid ($p < 0.001$), lack of pancreatic imaging due to aerocolia ($p < 0.001$).

Conclusion. Given the availability of the ultrasound method, it is necessary to rationally use it for early prediction of the severity of acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, pancreatic necrosis, ultrasound.

Острый панкреатит (ОП) является ургентной высоколетальной патологией, требующей своевременной достоверной диагностики. Наиболее важно раннее выявление тяжелого панкреатита, результаты лечения которого во многом обусловлены временем начала заболевания [1,2]. Основанием для установления диагноза острого панкреатита, кроме общепринятых трех критериев (боли в животе,

трехкратное повышение амилазы или липазы, результаты визуализации органов брюшной полости), является оценка органной дисфункции, а также распространенности некроза поджелудочной железы и наличие инфицирования [3]. Компьютерная томография (КТ) с контрастированием считается методом выбора для диагностики, стадирования и выявления осложнений ОП [4,5]. Классификация

Balthazar при КТ позволяет определять индекс тяжести ОП в зависимости от степени воспаления, наличия жидкостных скоплений, распространенности некроза. Согласно данным авторов, большинство осложнений наблюдается у пациентов, относящихся к классам D или E, для которых характерно выявление острого перипанкреатического скопления. [6,7,8,9]. Ультразвуковое исследование в ранние сроки заболевания с диагностической целью рекомендуется выполнять всем пациентам с подозрением на ОП [3]. Проведение КТ в ранние сроки (72-96 часов от начала заболевания) рекомендуется только для уточнения диагноза и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями [10]. Острое перипанкреатическое скопление жидкости развивается в первые 4 недели заболевания, часто локализуется забрюшинно или в полости сальниковой сумки, может локализоваться в параколической клетчатке. Жидкостные скопления могут проявляться в виде асцита [11]. Они являются одними из источников эндотоксикоза [10], требующих раннего выявления. Надо отметить, что они доступны для ультразвуковой визуализации.

Цель исследования: оценить возможность использования ультразвуковой диагностики для прогнозирования тяжести острого панкреатита и влияние ультразвуковых признаков, в частности жидкостных скоплений, выявленных в первые три дня госпитализации на вероятность развития осложнений и необходимость оперативного вмешательства и длительность госпитализации.

Материал и методы

На базе ГБУЗ РБ БСМП г. Уфы в период 2018-2021 гг проведен анализ результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости, полученных в первые три дня госпитализации 324 пациентов с диагнозом острый панкреатит. Проанализированы УЗ-признаки ОП: увеличение размеров поджелудочной железы, жидкостные скопления в сальниковой сумке, инфильтрат в сальниковой сумке, жидкостные скопления в забрюшинном пространстве и отсутствие визуализации поджелудочной железы вследствие синдрома кишечной недостаточности. При определении степени тяжести использовали последний пересмотр международной клинической классификации Атланты [12]. Первичная конечная точка исследования: степень тяжести острого панкреатита, установленная по факту законченного случая и определенная согласно классификации и определения Атланты. Вторичные конечные точки исследования: длительность гос-

питализации, нахождение в условиях ОРИТ, развитие осложнений, необходимость в оперативном лечении. С помощью бинарной логистической регрессии мы оценили влияние ультразвуковых признаков на вероятность развития тяжелого и среднетяжелого острого панкреатита, осложнений и необходимость оперативного вмешательства.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов составил $50,9 \pm 15,4$ года. Гендерный состав: 192 (59,3%) мужчины, 132 (40,7%) женщины. Был проведен анализ этиологии заболевания острым панкреатитом. Начало заболевания 63 (19,4%) пациента связывали с приемом алкоголя, 111 (34,3%) с приемом жирной пищи. У 61 (18,8%) больного при инструментальных методах диагностики выявлены конкременты желчевыводящей системы. В 2 (0,6%) случаях острый панкреатит развился вследствие травмы поджелудочной железы, в 1 (0,3%) случае ОП зарегистрирован у пациента с тяжелой инфекцией COVID-19 во время работы БСМП в качестве ковидного госпиталя. У 114 пациентов причину возникновения ОП предположить не удалось (35,2%). Степень тяжести устанавливали по факту законченного случая заболевания. Для выявления наличия органной дисфункции использовали клинические шкалы: SOFA, BISAP, Ranson. Легкое течение ОП наблюдалось у 163 (51,1%) госпитализированных пациентов, средняя степень тяжести выявлена в 116 (36,36%) случаях ОП, с тяжелым течением ОП было 40 (12,5%) пациентов. С помощью бинарной логистической регрессии в статистической программе Jamovi оценили влияние ультразвуковых признаков на вероятность развития среднетяжелого и тяжелого острого панкреатита.

Зависимая переменная: 1 – среднетяжелый и тяжелый ОП, 0 – легкий ОП. В модель были включены ультразвуковые признаки: увеличение размера поджелудочной железы, наличие инфильтрата в сальниковой сумке, жидкостных скоплений. Согласно показателям коэффициентов детерминации по авторам, модель учитывает от 23 до 36,4% факторов, определяющих вероятность развития заболевания, при этом модель является статистически значимой ($p < 0,001$).

Статистической значимостью обладают показатели: наличие жидкостного скопления в сальниковой сумке со значением коэффициента регрессии 2,6 ($p < 0,001$), наличие жидкостного скопления 2-х и более локализаций со значением коэффициента регрессии 3,7 ($p < 0,001$), отсутствие визуализации поджелу-

дочной железы вследствие явления аэроколии со значением коэффициента регрессии 0,96 ($p=0,005$). Другие ультразвуковые признаки показали низкую статистическую значимость (увеличение размеров поджелудочной железы ($p=0,393$), наличие инфильтрата в сальниковой сумке ($p=0,654$)) были исключены из модели. При анализе вторичных конечных точек исследования (необходимость в оперативном лечении, нахождение в условиях ОРИТ, длительность госпитализации >10 дней) статистическую значимость продемонстрировали ультразвуковые признаки: выявление жид-

костного скопления в сальниковой сумке или нескольких локализаций и отсутствие визуализации поджелудочной железы вследствие явления аэроколии (см. таблицу). Зависимая переменная: 1 – наличие события, 0 – отсутствие события. Пациенты с выявленными УЗ-признаками ОП, такими как увеличение поджелудочной железы ($p<0,001$) и визуализация инфильтрата в сальниковой сумке без жидкостных скоплений ($p=0,036$), имели по клиническим данным легкую степень тяжести заболевания и были пролечены консервативными методами.

Таблица

Ультразвуковые признаки, влияющие на прогноз ОП		
Необходимость в оперативном вмешательстве	Нахождение в ОРИТ	Длительность госпитализации > 10 дней
Выявление жидкостного скопления в сальниковой сумке (коэффициент регрессии 2,8; $p<0,001$).	Выявление жидкостного скопления в сальниковой сумке (коэффициент регрессии 1,7; $p<0,001$).	Выявление жидкостного скопления в сальниковой сумке (коэффициент регрессии 0,95; $p<0,001$).
Выявление жидкостных скоплений 2-х и более локализаций (коэффициент регрессии 4,2; $p<0,001$).	Выявление жидкостных скоплений 2-х и более локализаций (коэффициент регрессии 2,9; $p<0,001$).	Выявление жидкостных скоплений 2-х и более локализаций (коэффициент регрессии 2,25; $p<0,001$).
Отсутствие визуализации поджелудочной железы (коэффициент регрессии 1,9; $p=0,014$).	Отсутствие визуализации поджелудочной железы (коэффициент регрессии 1,25; $p=0,045$).	

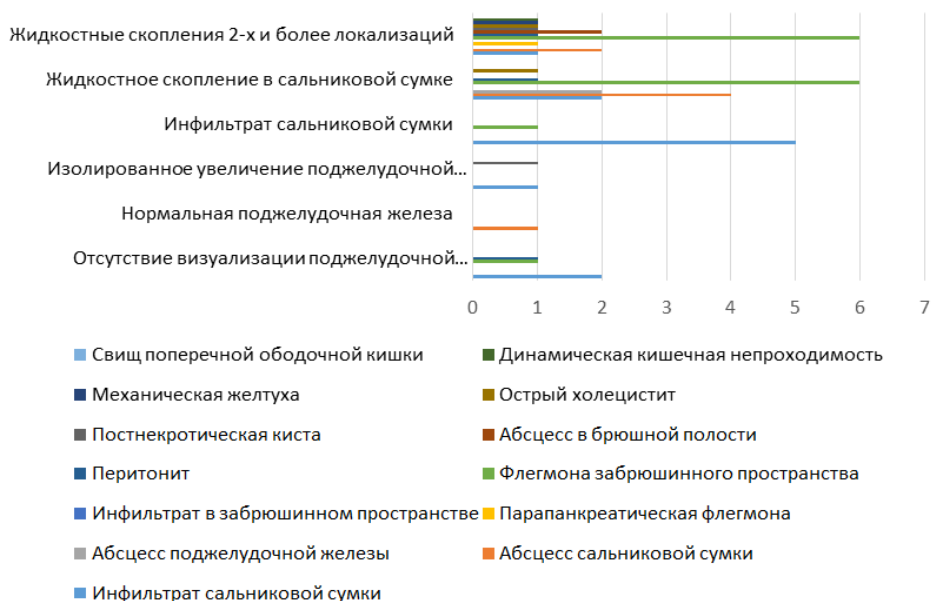


Рис. Развитие осложнений у пациентов в соответствии с ультразвуковой картиной

Как видно из рисунка, осложнения наблюдались чаще у пациентов с выявленным жидкостным скоплением при УЗИ в первые дни госпитализации. Осложнения были дополнительно подтверждены при КТ и при интервенционном чрескожном или лапароскопическом дренировании. Подавляющее большинство пациентов (74,4%) получали консервативное лечение в соответствии с национальными клиническими рекомендациями. Лапароскопические операции (оментобурсоскопия, санация, дренирование сальниковой сумки) выполнены 8,6% больных, длительная регионарная внут-

риартериальная инфузия в чревный ствол ингибиторов протеаз, антибиотиков – 6,7%, минидоступные или открытые хирургические вмешательства – 10,3% больных. Повторные оперативные вмешательства по поводу гнойных осложнений во вторую фазу заболевания произведены 3,6% больных.

Выводы

Выявление жидкостного скопления различной локализации (сальниковая сумка, забрюшинное пространство) при ультразвуковом исследовании в первые три дня госпитализации позволяет достоверно прогнозировать

вать среднетяжелое и тяжелое течения заболевания ($p < 0,001$). Выявление острого жидкостного скопления также связано с высоким риском развития осложнений, что приводит к необходимости оперативного лечения, нахождению в условиях ОРИТ, длительной

госпитализации. Учитывая доступность ультразвукового метода исследования рационально использовать его для раннего прогнозирования тяжести острого панкреатита и включить данный метод в алгоритм оценки тяжести течения острого панкреатита.

Сведения об авторах статьи:

Руденко Валерия Александровна – врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ РБ БСМП, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Батырская 39/2; E-mail: ler.varlamowa@yandex.ru.

Какаулина Люция Назифовна – заведующий отделением функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ РБ БСМП, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Батырская 39/2. E-mail: kakaulina_ln@mail.ru.

Верзакова Ирина Викторовна – д.м.н., профессор, завкафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450000, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1. E-mail: ler.varlamowa@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Costa, D.W., Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis / D.W. Costa // Br J Surg.- 2014.-Vol.101, №1.- P. 65-79.
- Freeman, M.L. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis/ M.L. Freeman // Pancreas.- 2012.-Vol.41,№ 1.- P.1176-94.
- WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis/ A. Leppäniemi [et al.] //World Journal of Emergency Surgery. - 2019.- Vol.14.- P.27.
- The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals: findings from a national quality of care study/ SJ McPherson [et al.] // Br J Radiol.- 2017.-Vol.90.-№1080.- P.20170224. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170224>.
- Bollen T.L. Acute Pancreatitis / T.L. Bollen // Radiol Clin North Am.-2012.- Vol. 50, № 3.-P.429-45.
- Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation/ E.J. Balthazar //Radiology. -2002.-Vol.223, №3.-P.603–13.
- Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis/ E.J. Balthazar [et al.] // Radiology. 1990.- Vol.174, № 2.-P.331–6.
- Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention / J.Y. Shyu [et al.] //Radiographics.- 2014.- Vol.34, №5.-P.1218–39. <https://doi.org/10.1148/rg.345130012>.
- Early Prediction of the Severity of Acute Pancreatitis Using Radiologic and Clinical Scoring Systems With Classification Tree Analysis/ Hye Won Choi [et al.] // Gastrointestinal Imaging. 2018. – Vol.211, №5.-P.1035-1043.
- Острый панкреатит (клинические рекомендации)/министерство здравоохранения РФ,2020.-38с.URL:обществохирургов.рф/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostriy-pankreatit-versija-sentjabr-2020.html (дата обращения 03.09.2022)
- Mirko D'Onofrio Ultrasonography of the Pancreas/ Mirko D'Onofrio. // Imaging and Pathologic Correlations. Springer-Verlag Italia 2012; c.83-86. DOI 10.1007/978-88-470-2379-6
- Banks P.A. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus/ P.A. Banks [et al.] // Gut.-2013.-Vol. 62, № 1. -P.102.

REFERENCES

- Costa D.W., Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis, Br J Surg 2014; 101: 65-79.
- Freeman M.L.A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. Pancreas 2012;41:1176-94.
- Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. World Journal of Emergency Surgery. 2019;14:27.
- McPherson SJ, O'Reilly DA, Sinclair MT, Smith N. The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals: findings from a national quality of care study. Br J Radiol. 2017;90(1080):20170224. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170224>.
- Bollen T.L. Acute Pancreatitis. Radiol Clin North Am.2012;50:429-45.
- Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. Radiology. 2002;223:603–13.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology. 1990;174:331–6.
- Shyu JY, Sainani NI, Sahni VA, Chick JF, Chauhan NR, Conwell DL, et al. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention. Radiographics. 2014;34:1218–39. <https://doi.org/10.1148/rg.345130012>.
- Hye Won Choi, Hyun Jeong Park1 Seo-Youn Choi, Jae Hyuk Do, Na Young Yoon, Ara Ko1 Eun Sun Lee1 Choi HW, Park HJ. Early Prediction of the Severity of Acute Pancreatitis Using Radiologic and Clinical Scoring Systems With Classification Tree Analysis”, Gastrointestinal Imaging. 2018;1035-1043
- Ostryj pankreatit (klinicheskie rekomendacii)/ministerstvo zdravoohraneniya RF,2020.-38s.URL:obshchestvo-hirurgov.rf/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostriy-pankreatit-versija-sentjabr-2020.html (data obrashcheniya 03.09.2022). (In Russ).
- Mirko D'Onofrio. Ultrasonography of the Pancreas. Imaging and Pathologic Correlations. Springer-Verlag Italia 2012; c.83-86. DOI 10.1007/978-88-470-2379-6
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62:102.

УДК 543.544.5.068.7. 543.51.
© Коллектив авторов, 2022

А.Т. Цечёев¹, Ю.Н. Карпенко^{1,2}, Е.Ю. Тумилович^{1,2}, Н.М. Игидов¹
**ВЫБОР УСЛОВИЙ ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО
ОПРЕДЕЛЕНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 2-АМИНОПИРРОЛА
С ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

¹ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Минздрава России, г. Пермь

²ООО «Парма Клиникал», г. Пермь

Цель исследования. Выбор оптимальных условий тандемного масс-спектрометрического детектирования нового биологически активного соединения с цитотоксической активностью.

Материал и методы. Объектом исследования являлась субстанция 2-АБФПК (2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксамид). Исследования проводили на жидкостном хромато-масс-спектрометре «LCMS-8050» (Shimadzu) с детектором типа тройной квадруполь. Хроматографическое разделение осуществляли на колонке с обращенно-фазным сорбентом с использованием элюента на основе ацетонитрила и 0,1% раствора муравьиной кислоты.

Результаты и выводы. В ходе проведенных исследований было установлено, что применение электроспрейной ионизации приводит к образованию молекулярных ионов по типу протонированной, или депротонированной молекулы 2-АБФПК. Масс-спектр, полученный в режиме положительной ионизации, содержит ионы с m/z 392 и 394; при отрицательной ионизации – ионы с массами 390 и 392. Дуплет сигналов в масс-спектрах объясняется наличием в структуре соединения атома брома.

На основании изучения фрагментации молекулярных ионов в ячейке соударительной диссоциации были выбраны ионные пары для реализации режима MRM (мониторинга множественных реакций) при детектировании 2-АБФПК: 394→377; 392→375; 392→349; 390→347. Использование указанных MRM-переходов обеспечивает высокую чувствительность определения 2-АБФПК, необходимую для проведения фармакокинетических исследований. Предел обнаружения 2-АБФПК при инъекции 1 мкл пробы составил 240 фемтограмм в режиме положительной ионизации и 750 фемтограмм при отрицательной ионизации.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрическое детектирование, замещенные 2-аминопирролы.

A.T. Tsechoev, Y.N. Karpenko, E.Y. Tumilovich, N.M. Igidov
**SELECTION OF CONDITIONS FOR CHROMATO-MASS SPECTROMETRIC
DETERMINATION OF A NEW 2-AMINO PYRROLO DERIVATIVE
WITH CYTOTOXIC ACTIVITY**

The aim of study is to select optimal conditions for tandem mass-spectrometric detection of a new biologically active compound with cytotoxic activity.

Material and methods. The object of the study was the substance 2-ABPPK (2-amino-1-(4-bromophenyl)-5-(3,3-dimethyl-2-oxobutylidene)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide). The studies were carried out on an LCMS-8050 liquid chromatography-mass spectrometer (Shimadzu) with a triple quadrupole type detector. Chromatographic separation was carried out on a column with a reversed-phase sorbent using an eluent based on acetonitrile and 0.1% formic acid solution.

Results and conclusions. In the course of the studies, it was found that the use of electrospray ionization leads to the formation of molecular ions similar to the protonated or deprotonated 2-ABPPK molecule. The mass spectrum obtained in the positive ionization mode contains ions with m/z 392 and 394; with negative ionization, ions with masses of 390 and 392. The doublet of signals in the mass spectra is explained by the presence of a bromine atom in the structure of the compound.

Based on the study of the fragmentation of molecular ions in the cell of collisional dissociation, ion pairs were selected for the implementation of the MRM mode (monitoring of multiple reactions) in the detection of 2-ABPPK: 394→377; 392→375; 392→349; 390→347. It was shown that the use of these MRM transitions provides a high sensitivity for the determination of 2-ABPPK, which is necessary for pharmacokinetic studies. Detection limit of 2-ABPPK upon injection of 1 μ l of the sample was no more than 240 femtograms in the positive ionization mode and not more than 750 femtograms in the negative ionization mode.

Key words: high performance liquid chromatography, mass spectrometric detection, substituted 2-aminopyrroles.

Одним из важнейших направлений стратегии развития отечественной фармацевтической отрасли «Фарма-2030» является поддержка собственных разработок в области создания инновационных лекарственных средств, в том числе противоопухолевых [1].

В Пермской государственной фармацевтической академии проводятся исследования, направленные на получение и изучение свойств и биологической активности произ-

водных 2-аминопиррола, обладающих противоопухолевой активностью [2,3].

Биологически активное соединение 2-АБФПК (2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксамид) продемонстрировало цитотоксический эффект в отношении широкого спектра опухолевых клеток человека, индуцируя их гибель по механизму апоптоза [4]. Структурная формула соединения 2-АБФПК представлена на рис. 1.

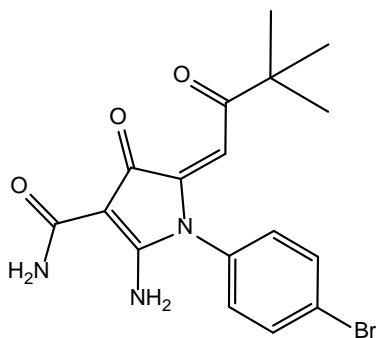


Рис. 1. Структурная формула 2-АБФПК ($C_{17}H_{18}BrN_3O_3$, М.м. 392)

Доклиническое исследование новых биологически активных соединений предусматривает изучение их фармакокинетических свойств: абсорбции, распределения, метаболизма и выведения [5]. Данные исследования требуют разработки высокочувствительных методик определения новых соединений и их возможных метаболитов в биологических объектах.

Наиболее мощным методом анализа сложных биологических образцов является метод ВЭЖХ-МС/МС, сочетающий эффективное хроматографическое разделение и высокую селективность tandemного масс-спектрометрического детектирования [6].

Проведенные ранее исследования по изучению хроматографической подвижности 2-АБФПК в условиях ВЭЖХ показали, что соединение хорошо удерживается на обращенно-фазном сорбенте (октадецилсиликагеле) при использовании водно-ацетонитрильных элюентов. Оптимальный диапазон значений коэффициента ёмкости 2-АБФПК наблюдался при содержании органического компонента в подвижной фазе от 35 до 50%. Установлено, что варьирование рН-среды элюента (от 2,0 до 8,0) практически не влияет на параметры удерживания соединения. По результатам исследований были предложены условия хроматографического определения 2-АБФПК методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием, позволяющим проводить оценку содержания родственных примесей и количественное определение в субстанции изучаемого соединения [7].

Целью настоящего исследования стал выбор оптимальных условий tandemного масс-спектрометрического детектирования биологически активного соединения 2-АБФПК с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Полученные результаты будут положены в основу разработки методики количественного определения 2-АБФПК в биологических объектах для дальнейшего изучения фармакокинетических свойств.

Материал и методы

В качестве объекта исследования была использована субстанция 2-АБФПК (серия 0122), представляющая собой светло-желтый кристаллический порошок, легко растворимый в метаноле, растворимый в диметилформамиде, уксусной кислоте, практически не растворимый в воде. В ходе эксперимента были приготовлены метанольные растворы 2-АБФПК с концентрациями 50; 1 и 0,5 нг/мл.

Исследования проводили на жидкостном хроматомасс-спектрометре «LCMS-8050» (Shimadzu) с детектором типа тройной квадруполь.

Условия хроматографического анализа: обращенно-фазная колонка: «Luna 3 мкм C18(2) 100 А» («Phenomenex») размером 150×3,0 мм; подвижная фаза: ацетонитрил – 0,1% раствор муравьиной кислоты (50:50); скорость потока элюента: 0,25 мл/мин; температура термостата колонки – 40° С.

Масс-спектрометрические условия: тип ионизации – электроспрей (+/-); напряжение на капилляре – 4000 В; температура интерфейса – 300 °С; температура нагреваемого блока – 300 °С; температура линии десольватации – 250 °С; поток газа-распылителя – 2 л/мин; поток газа-осушителя – 10 л/мин; поток нагреваемого газа – 10 л/мин.

Программное обеспечение: «Lab Solutions». В работе применяли следующие реагенты и растворители: ацетонитрил (HPLC Grade, «Fischer Chemical»), метанол («осч» для градиентной ВЭЖХ, «Химмед»), муравьиная кислота («Sigma Aldrich»).

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследований были получены масс-спектры 2-АБФПК в режимах сканирования положительных и отрицательных ионов (рис. 2). Диапазон сканирования составлял 200-450 Да.

Анализ полученных масс-спектров показал наличие интенсивных ионов со значениями m/z 392 и 394 в режиме положительной ионизации, 390 и 392 – в режиме отрицательной ионизации. Данные сигналы соответствуют протонированным $[M+H]^+$ и депротонированным $[M-H]^-$ молекулам изучаемого соединения. Дуплет-сигналов в масс-спектрах объясняется присутствием в структуре изучаемого соединения атома брома, состоящего из двух стабильных изотопов массой 79 и 81.

Установлено, что интенсивность молекулярных ионов в режиме положительной ионизации примерно в 4 раза выше, чем при отрицательной ионизации (рис. 2).

Кроме того, при использовании элюента с содержанием ацетонитрила на уровне 35% в масс-спектре положительных ионов наблюдали дополнительные сигналы, соответствующие

аддуктам молекулярного иона с катионами натрия $[M+Na]^+$ (m/z 414 и 416) и калия $[M+K]^+$ (m/z 430 и 432) (рис. 3).

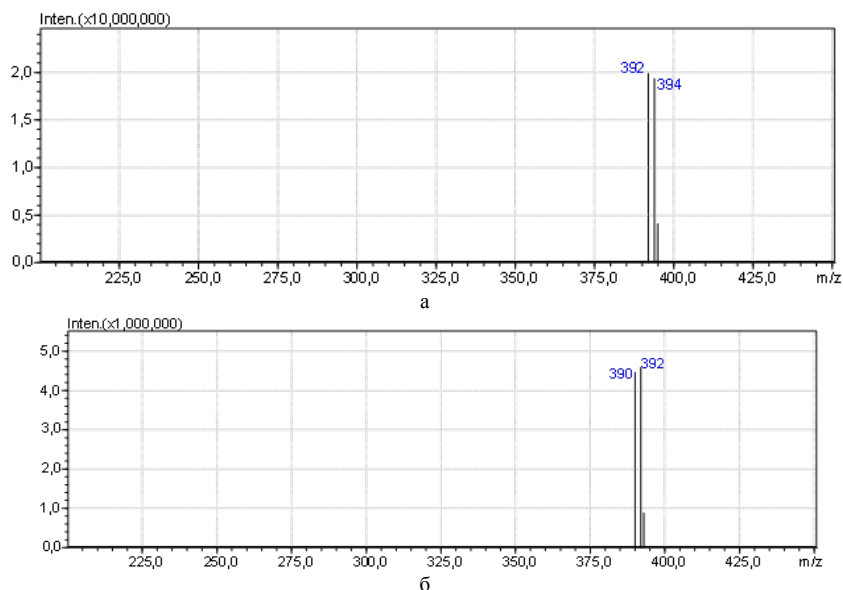


Рис. 2. Масс-спектры 2-АБФПК: а – сканирование положительных ионов; б – отрицательных ионов

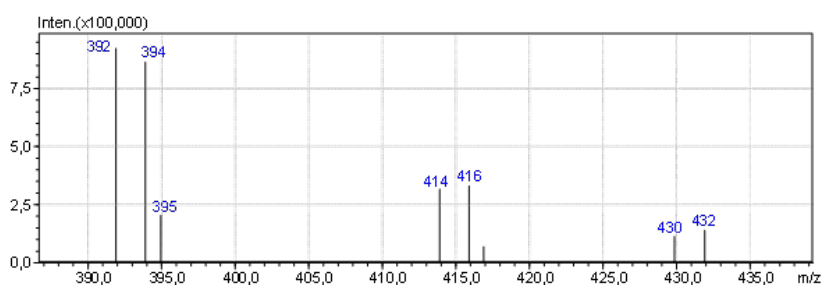


Рис. 3. Аддукты молекулярных ионов с катионами натрия (m/z 414 и 416) и калия (m/z 430 и 432)

Далее были получены масс-спектры фрагментных ионов (product ions) путем соударительной диссоциации ионов-предшественников (precursor ions) на втором квадруполе (Q3) масс-спектрометрического детектора. Ионами-предшественниками являлись молекулярные ионы с m/z 392 и 394 в режиме положительной ионизации, 390 и 392 – при отрицательной ионизации. Энергия соударительной диссоциации (СЕ) варьировала в диапазоне от 5 до 30 eV (с шагом 5 eV).

Вторичные масс-спектры 2-АБФПК, полученные с использованием энергии 25 и 30 eV, характеризовались множеством малоинтенсивных сигналов. Массы ионов 2-АБФПК, детектируемые на втором квадруполе детектора при использовании СЕ в диапазоне 5-20 eV, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Масс-спектрометрические данные 2-АБФПК		
СЕ, eV	Precursor ions (m/z)	
	392 $[M+H]^+$	394 $[M+H]^+$
	Product ions (m/z)	
-5	392(100); 375(5,41)	394(100)
-10	392(100); 375(16,96); 393(11,33)	394(100); 377(14,71); 395(9,16)
-15	392(100); 375(66,62); 393(39,82)	394(100); 377(69,45); 395(40,68)
-20	375(100); 393(84,23); 212(5,24); 251(5,14)	377(100); 395(80,54)
	Precursor ions (m/z)	
	390 $[M-H]^-$	392 $[M-H]^-$
	Product ions (m/z)	
5	390(100)	392(100)
10	390(100)	392(100)
15	390(100); 347(10,68); 219(9,09)	392(100); 349(10,49); 219(7,69)
20	390(100); 347(54,26); 219(40,58); 303(5,10); 319(5,05)	392(100); 349(50,81); 219(35,94); 321(8,61)

Анализ вторичных масс-спектров показал, что в режиме положительной ионизации наиболее интенсивными фрагментными ионами оказались ионы с m/z 375 (377), при сканировании отрицательных ионов в спектре наблюдали интенсивные сигналы от ион-продуктов с массами 219 и 347 (349).

Энергия соударительной диссоциации (CE), величиной 20 eV, обеспечила максимальное образование обозначенных осколочных фрагментов молекулярных ионов 2-АБФПК (рис. 4).

Предполагаемые схемы фрагментации молекулярных ионов 2-АБФПК представлены на рис. 5.

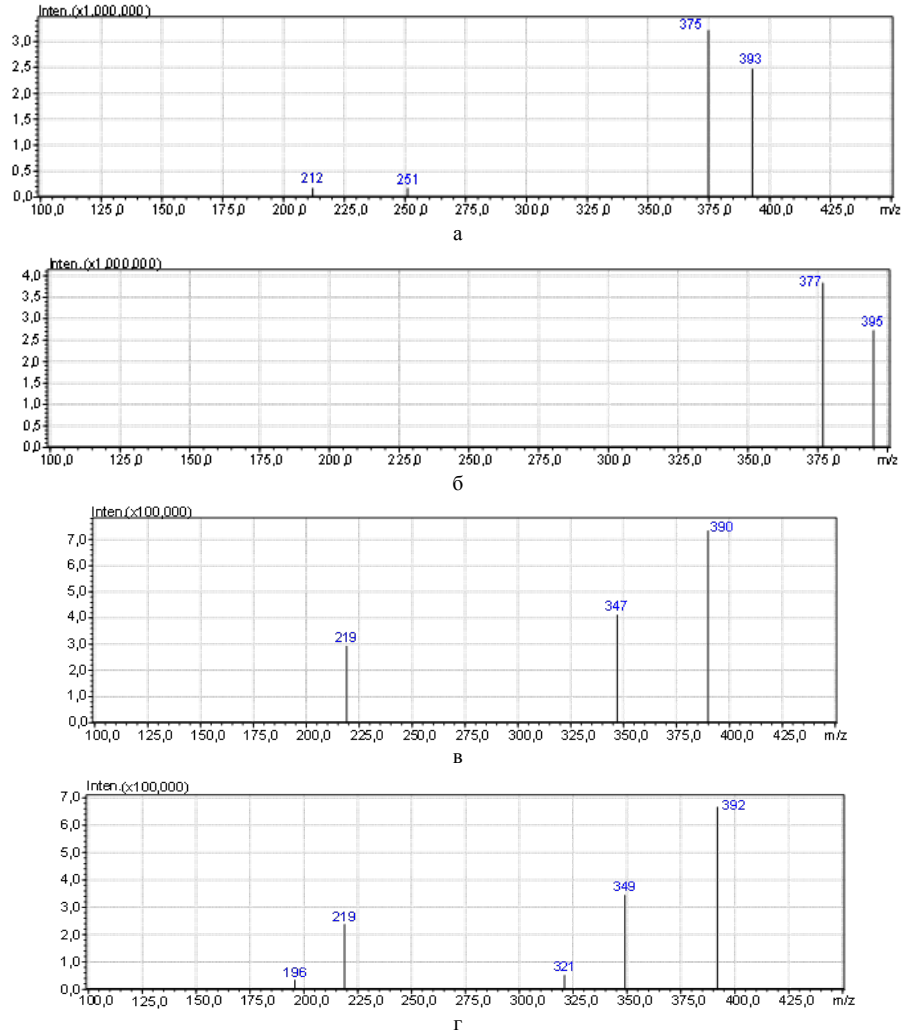


Рис. 4. Вторичные масс-спектры 2-АБФПК: (precursor ions: +392 (а); +394 (б); -390 (в); -392 (г))

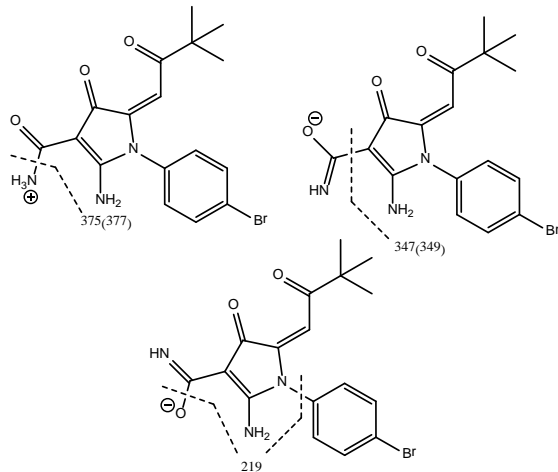


Рис. 5. Предполагаемые схемы фрагментации молекулярных ионов 2-АБФПК

Наиболее интенсивные ионы с m/z 375 (377) и 347 (349) были выбраны в качестве дочерних ионов (product ions) для реализации высокочувствительного и селективного режимов масс-спектрометрического детектирования – MRM (мониторинга множественных реакций).

Хроматограммы метанольного раствора 2-АБФПК концентрацией 50 нг/мл, полученные с использованием ионных переходов: 392→375, 394→377 (режим положительной ионизации) и 390→347, 392→349 (режим отрицательной ионизации) – представлены на рис. 6. Объем вводимой пробы составил 1 мкл.

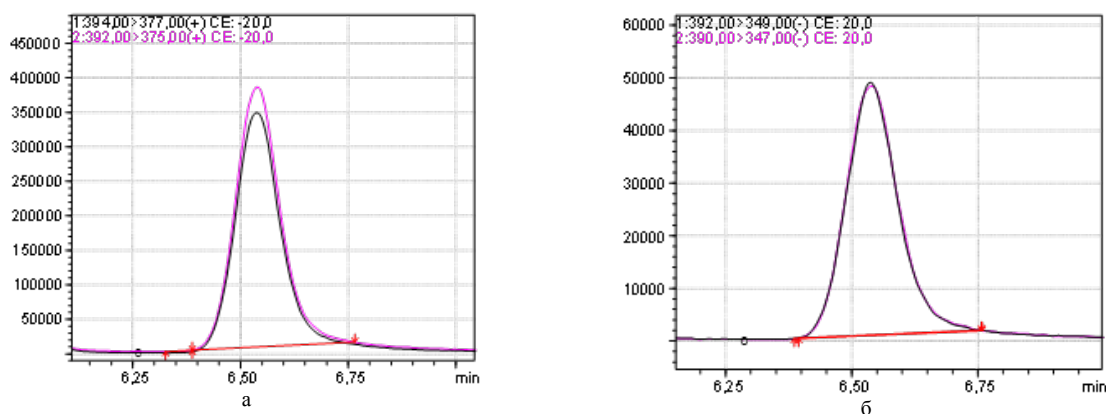


Рис. 6. Хроматограммы раствора 2-АБФПК концентрации 50 нг/мл: а – положительная ионизация, б – отрицательная ионизация

Установлено, что отклик масс-спектрометрического детектора (площадь хроматографического пика) при использовании MRM – переходов в режиме положительной ионизации примерно в 7,5 раза выше, чем отклик при детектировании соединения на «отрицательных» переходах (табл. 2).

Дальнейшие исследования были направлены на определение предела обнаружения 2-АБФПК в условиях тандемного масс-

спектрометрического детектирования. Для этого были проанализированы растворы с низкими концентрациями соединения: 0,5 нг/мл для режима положительной ионизации и 1 нг/мл для режима отрицательной ионизации (рис. 7).

Расчет предела обнаружения 2-АБФПК осуществляли с учетом соотношения сигнал/шум. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Таблица 2

Сравнение интенсивности отклика масс-спектрометрического детектора при использовании различных ионных переходов

Режим ионизации	MRM – переход	Площадь хроматографического пика 2-АБФПК, mAU×с
Положительный	392→375	2 748 537
Положительный	394→377	2 505 446
Отрицательный	390→347	343 684
Отрицательный	392→349	349 920

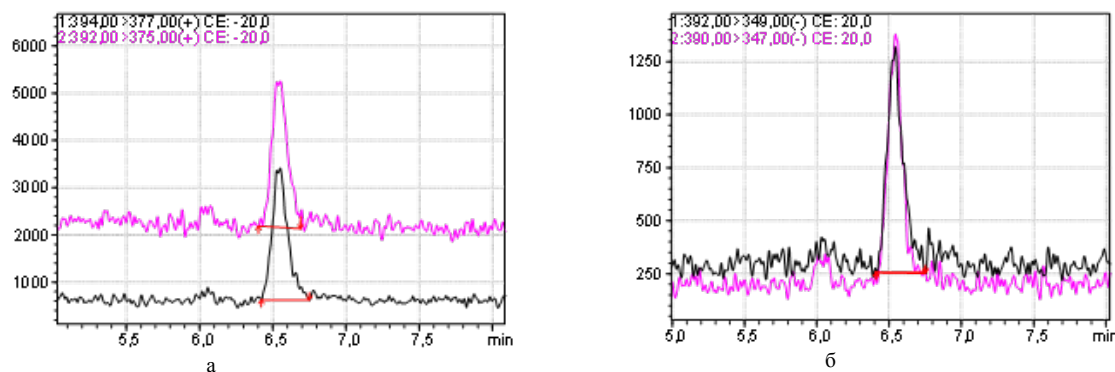


Рис. 7. Хроматограммы растворов 2-АБФПК с концентрациями: а – 0,5 нг/мл; б – 1 нг/мл (б)

Таблица 3

Пределы обнаружения субстанции для разных MRM – переходов

MRM+	394→377		392→375	
	S/N	ПО	S/N	ПО
	7,83	210 фг	6,85	240 фг
MRM-	392→349		390→347	
	S/N	ПО	S/N	ПО
	4,38	750 фг	5,54	600 фг

Установлено, что использование всех апробированных ионных переходов обеспечило высочайшую чувствительность детектирования исследуемого соединения. Финальный выбор наиболее подходящего канала де-

тектирования для определения 2-АБФПК в биологических объектах будет осуществляться в рамках дальнейшей разработки биоаналитических методик с учетом влияния матрицы изучаемых объектов.

Заключение

Таким образом, в ходе исследований были выбраны оптимальные условия тандемного масс-спектрометрического детектирования нового биологически активного производного 2-аминопиррола, обладающего цитотоксической активностью. Показано, что при ионизации электроспреем в основном образуются ионы по типу протонированной, или депротонированной, молекулы в зависимости от режима ионизации. Путем соударительной диссоциации получены вто-

ричные масс-спектры, содержащие сигналы фрагментных ионов 2-АБФПК. Выбраны ионные пары для реализации режима мониторинга множественных реакций, который обеспечивал высокую чувствительность определения изучаемого соединения, необходимую для проведения исследований его фармакокинетики.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 год.

Сведения об авторах статьи:

Чечёв Артур Тимурович – аспирант кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. E-mail: arthurtse@yandex.ru.

Карпенко Юлия Николаевна – к.фарм.н., доцент кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2; ООО «Парма Клиникал». Адрес: г. Пермь, ул. Причальная, 16. Email: karpenko_pfa@mail.ru.

Тумилович Екатерина Юрьевна – к.фарм.н., доцент кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2; ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, ул. Причальная, 16. Email: e.tumilovich@gmail.com.

Игидов Назим Мусабекевич – д.фарм.н., профессор кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. Email: igidov_nazim@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 29.12.2021 № 2544 "О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности" [Электронный ресурс] // URL : <http://ips.pravo.gov.ru:8080/default.aspx?pn=0001202112310036> (дата обращения 20.05.22).
2. 2-Амино-1-бензамидо-5-(3,3-диметил-2-оксобутилен)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксамид, вызывающий нарушения фаз клеточного цикла и проявляющий цитотоксическую активность в отношении сарком мягких тканей и гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) пат. № 2 765 545 Рос. Федерация № 2020133367; заявл. 12.10.20; опубл. 01.02.22, Бюл.№4. 10 с.
3. Boichuk, S. The Design, Synthesis, and Biological Activities of Pyrrole-Based Carboxamides: The Novel Tubulin Inhibitors Targeting the Colchicine-Binding Site / Boichuk, S. [et al.] // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – № 5780. – pp. 1–27.
4. 2-Амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилен)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксамид, проявляющий цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток человека пат. № 2 753 480 Рос. Федерация № 2020130076; заявл. 14.09.20; опубл. 17.08.21, Бюл.№23. 9 с.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
6. Рейхарт, Д.В. Анализ лекарственных средств при фармакокинетических исследованиях (обзор) / Д. В. Рейхарт, В. В. Чистяков // *Казанский медицинский журнал*. – 2010 г. – Т. 91, № 4. – С. 532 – 536.
7. Всероссийская научно-практическая онлайн-конференция международным участием «Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы», посвященная 50-летию фармацевтического образования СамГМУ (Самара, 26-27 октября 2021 г.): Сборник материалов / под ред. академика Европейской Академии естественных наук, заслуженного работника высшей школы Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора В.А. Куркина. – Самара: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2021 – С.185-190.

REFERENCES

1. Postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 29.12.2021 № 2544 "O vnesenii izmenenii v gosudarstvennyuyu programmu Rossiiskoi Federatsii "Razvitie farmatsevticheskoi i meditsinskoi promyshlennosti" [Elektronnyi resurs] // URL : <http://ips.pravo.gov.ru:8080/default.aspx?pn=0001202112310036> (data obrashcheniya 20.05.22). (In Russ).
2. 2-Amino-1-benzamido-5-(3,3-dimetil-2-oksobutiliden)-4-okso-4,5-digidro-1N-pirrol-3-karboksamid, vyzyvayushchii narusheniya faz kletochnoy tsikla i proyavlyayushchii tsitotoksicheskuyu aktivnost' v otnoshenii sarkom myagkikh tkanei i gastrointestinal'nykh stromal'nykh opukholei (GISO) pat. № 2 765 545 Ros. Federatsiya № 2020133367; zayavl. 12.10.20; opubl. 01.02.22, Byul.№4. 10 s. (In Russ).
3. Boichuk, S. The Design, Synthesis, and Biological Activities of Pyrrole-Based Carboxamides: The Novel Tubulin Inhibitors Targeting the Colchicine-Binding Site / Boichuk, S. [et al.] // *Molecules*. 2021.; 26 (5780):1–27. (In English).
4. 2-Amino-1-(4-bromfenil)-5-(3,3-dimetil-2-oksobutiliden)-4-okso-4,5-digidro-1N-pirrol-3-karboksamid, proyavlyayushchii tsitotoksicheskuyu aktivnost' v otnoshenii opukholevykh kletok cheloveka pat. № 2 753 480 Ros. Federatsiya № 2020130076; zayavl. 14.09.20; opubl. 17.08.21, Byul.№23. 9 s. (In Russ).
5. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ch. 1 / pod red. A.N. Mironova. – M.: Grif i K, 2012 : 944. (In Russ).
6. Reikhart, D.V. Analiz lekarstvennykh sredstv pri farmakokinicheskikh issledovaniyakh (obzor) / D. V. Reikhart, V. V. Chistyakov // *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;91(4): 532 – 536. (In Russ).
7. Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya onlain-konferentsiya mezhdunarodnym uchastiem «Farmatsevticheskoe obrazovanie SamGMU. Istoriya, sovremennost', perspektivy», posvyashchennaya 50-letiyu farmatsevticheskogo obrazovaniya SamGMU (Samara, 26-27 oktyabrya 2021 g.): Sbornik materialov / Pod redaktsiei akademika Evropeiskoi Akademii estestvennykh nauk, zaslužennogo rabotnika vysshei shkoly Rossiiskoi Federatsii, doktora farmatsevticheskikh nauk, professora V.A. Kurkina. – Samara: FGBOU VO SamGMU Minzdrava Rossii, 2021.:185-190. (In Russ).

М.И. Попова, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, Е.М. Шаповалова
ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ
ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТОПРОЛОЛА
В НОВОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «МЕТОПРОЛОЗОЛЬ»
 ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Тюмень

Цель исследования: разработать способ анализа метопролола методом спектрофотометрии в новом лекарственном препарате «Метопролозол», изготовленном на основе титансодержащего гидрофильного геля «Тизоль».

Материал и методы. При проведении анализа использовали субстанцию метопролола тартрата (Индия), гель «Тизоль» (ООО «Олимп»), мазь «Метопролозол», содержащую 0,5% бета-блокатора. Исследование осуществляли методом спектрофотометрии с помощью прибора СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр»). Валидационную оценку методики проводили по показателям: специфичность, линейность, прецизионность, правильность.

Результаты и обсуждение. Анализ метопролола целесообразно проводить при длине волны 276 нм, чувствительность метода равна 4,545 мкг/мл. Результаты исследования показали, что масса метопролола в мази находится в пределах 0,0492–0,0528 г, допустимых для мягких лекарственных форм, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 751н от 26.10.2015.

Заключение. В результате эксперимента подобраны оптимальные условия реализации спектрофотометрического метода анализа, на основании этого разработан и предложен способ количественного определения метопролола в мази «Метопролозол» с ошибкой, не превышающей $\pm 1,90\%$.

Ключевые слова: метопролол, гель «Тизоль», спектрофотометрия, валидация, количественное определение.

M.I. Popova, T.A. Kobeleva, A.I. Sichko, E.M. Shapovalova
APPLICATION OF SPECTROPHOTOMETRY
FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF METOPROLOL
IN THE NEW DRUG «METOPROLOZOL»

Purpose: to develop a method of metoprolol analysis by spectrophotometry in a new drug «Metoprolozol» made on the basis of titanium-containing hydrophilic gel «Tizol».

Material and methods. Metoprolol tartrate substance (India), «Tizol» gel (Olimp Ltd.), «Metoprolozol» ointment containing 0.5% beta-blocker were used for the analysis. The study was performed by spectrophotometry using SF-2000 device (OKB Spectr LLC). Validation of the technique was performed according to the following parameters: specificity, linearity, precision, correctness.

Results and discussion. It is reasonable to analyze metoprolol at a wavelength of 276 nm, the sensitivity of the method is 4.545 $\mu\text{g/ml}$. The results showed that the mass of metoprolol in the ointment is within 0.0492–0.0528 g, allowed according to the regulatory documentation for soft dosage forms (order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 751n of 26.10.2015).

Conclusions. As a result of the experiment, optimal conditions for the spectrophotometric method of analysis were selected, based on which the method of quantitative determination of metoprolol in the ointment «Metoprolozol» with an error not exceeding $\pm 1.90\%$ was developed and proposed.

Key words: metoprolol, gel «Tizol», spectrophotometry, validation, pharmaceutical analysis.

Метопролол как селективный β_1 -адрено-блокатор, известный своим широким спектром действия, в настоящее время изучается в качестве фармакологически активного вещества для лечения гиперплазии сосудов у детей [1,5,6]. Предложенная нами мазь «Метопролозол», изготовленная на основе геля «Тизоль», может быть рекомендована в терапии доброкачественных опухолей врожденного генеза [2].

Цель исследования заключалась в разработке спектрофотометрического способа анализа метопролола в новом лекарственном препарате, изготовленном на основе титансодержащего геля.

Материал и методы

Для осуществления анализа использовали фармацевтическую субстанцию метопролола тартрата, гель «Тизоль», мягкую лекарственную форму «Метопролозол», содержащую 0,5% бета-адреноблокатора в титансодержащем аквагеле. В ходе экспериментального исследования применен прибор СФ-

2000 и использован метод спектрофотометрии. Статистическую обработку результатов эксперимента выполняли с использованием метода регрессионного анализа в программе Microsoft Office Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Для разработки способа количественного анализа метопролола тартрата методом спектрофотометрии в новой лекарственной форме «Метопролозол» изучили спектры поглощения (СП) бета-блокатора в этаноле (см рисунок, кривая 4). На спектре отмечаются две полосы поглощения, одна из которых более выражена с максимальным экстремумом в области 222–223 нм ($\varepsilon=5046$), вторая полоса имеет максимум поглощения при $\lambda=275\text{--}276$ нм ($\varepsilon=3721$). Спектр поглощения (СП) метопролола имеет один минимум при длине волны 244 нм ($\varepsilon=824$).

Для количественного анализа метопролола тартрата использовали этанольную вытяжку из мази и дальнейшие исследования проводили при втором максимуме поглоще-

ния ($\lambda=276$ нм). Гель «Тизоль» и этиловый спирт в данной области практически не поглощают свет в отличие от первого максимума светопоглощения в области 222-223 нм.

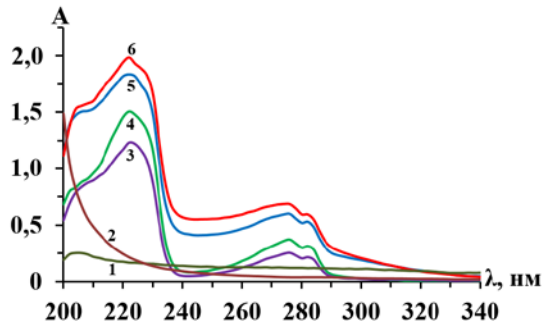


Рис. Кривые зависимости оптической плотности геля «Тизоль», этанола и метопролола от длины волны: 1 – этанольный раствор геля «Тизоль» $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л; 2 – этанол; 3 – этанольная вытяжка метопролола из мази $8 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 4 – этанольный раствор метопролола $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л; 5 – этанольный раствор метопролола $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л и геля «Тизоль» $4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 6 – этанольный раствор метопролола $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л и геля «Тизоль» $8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

Проведена валидация методики количественного определения селективного бета-1-адреноблокатора по показателям специфичности, линейности, правильности и прецизионности [3].

Специфичность. Спектры «плацебо», а именно, СП этанола (раствор сравнения – вода очищенная) и этанольный раствор геля «Тизоль» не содержали пики, характерные для растворов лекарственного средства (ЛС) (рис. 1, кривые 1 и 2).

Линейность. Экспериментально определяли оптические плотности растворов метопролола в пределах 20,0–120,0 мкг/мл. Проводили не менее пяти дублирующих опытов, по данным которых рассчитывали показатели регрессионного анализа (табл. 1).

Таблица 1

x_i , МКГ/МЛ	y_i	$x_i y_i$	x_i^2	y_i^2	b	C, МКГ/МЛ
20	0,09	1,8	400	0,0081	0,0044	4,545
40	0,18	7,2	1600	0,0324		
60	0,28	16,8	3600	0,0784		
80	0,35	28	6400	0,1225		
100	0,43	43	10000	0,1849		
120	0,53	63,6	14400	0,2809		
420	1,86	160,4	36400	0,7072		

В процессе проведения эксперимента установили, что чувствительность анализа метопролола, выраженная через открываемый минимум ($C_{\min} = A_{\min} / b$), равна 4,545 мкг/мл при $A_{\min} = 0,02$. Линейность считали оптимальной при значениях коэффициента корреляции

$|r| \geq 0,99$. Значение свободного члена линейной зависимости меньше его доверительного интервала, что дает основание перейти к уравнению прямой, проходящей через начало координат (табл. 2).

Таблица 2

Уравнение регрессии	Коэффициент корреляции	$ a \leq t(P; f) \cdot S_a$ при P = 95%	Уравнение прямой
$y = 0,0044x + 0,008$	0,9988	$0,008 < 0,0378$	$y = 0,0044x$

Правильность и прецизионность. Повторяемость (сходимость) валидируемой методики оценивали в короткий промежуток времени в одинаковых регламентированных условиях одной химической лаборатории, используя модельные смеси метопролола по данным

восьми параллельных опытов. Внутрилабораторную прецизионность определяли в разные дни с участием двух исследователей. Установили, что погрешность анализа не превышает $\pm 1,90\%$. Статистически обработанные экспериментальные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Первый день			Второй день			Метрологические характеристики
A	найдено		A	найдено		
	C, МКГ/МЛ	x_i (W), %		C, МКГ/МЛ	x_i (W), %	
0,430	97,64	97,64	0,452	102,75	102,75	Первый день $\bar{X} = 100,39\%$ $S = 1,865, S_x = 0,659$ $\varepsilon_a = 1,56, A = \pm 1,55\%$ $\Delta = 100,39 \pm 1,56\%$ Второй день $\bar{X} = 100,60\%$ $S = 2,201, S_x = 0,778$ $\varepsilon_a = 1,84, A = \pm 1,83\%$ $\Delta = 100,60 \pm 1,84\%$
0,451	102,45	102,45	0,430	97,64	97,64	
0,436	99,11	99,11	0,432	98,25	98,25	
0,441	100,11	100,11	0,443	100,80	100,80	
0,447	101,48	101,48	0,447	101,48	101,48	
0,433	98,41	98,41	0,452	102,75	102,75	
0,451	102,45	102,45	0,452	102,75	102,75	
0,447	101,48	101,48	0,432	98,25	100,79	

Примечание. A – оптическая плотность; C – концентрация метопролола, рассчитанная по уравнению калибровочного графика; x_i (W) – массовая доля ЛС.

Аналитическая область. Диапазон между верхним и нижним значением концентрации метопролола, в пределах которого доказаны приемлемые правильность, прецизионность и линейность методики равен от 20,0 мкг/мл до 120,0 мкг/мл.

В процессе исследования апробировали методику количественного анализа метопролола в моделируемой смеси и лекарственной форме «Метопролозол». В результате проведенных опытов установлено, что содержание метопролола в модельной смеси имеет значения в диапазоне от 0,0501 до 0,0525 г при допустимой норме отклонений 0,040-0,060 г.

Для определения содержания метопролола в изучаемой лекарственной форме «Метопролозол» к 0,5 г мази (точная навеска) прибавляли 2,0 мл 0,01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и этанол до общего объема 10 мл, смесь фильтровали, используя складчатый фильтр «синяя лента». К 2,0 мл фильтрата приливали 3,0 мл этилового спирта и при $\lambda=276$ нм с помощью СФ-2000 измеряли оптическую плотность смеси по отношению к этанольной вытяжке из мазевой основы, приготовленной по аналогичной методике количественного анализа лекарственного препарата.

Таблица 4

Содержание метопролола в лекарственной форме «Метопролозол», найденного по уравнению калибровочного графика ($A = 0,0044 \cdot C$)

№ п/п	Взято, г		Результаты опытов				Нормы отклонений	
	мази	тизоля	A	C, мкг/мл	m, г	W, %	г	%
Мазь из субстанции метопролола тартрата								
1	0,5045	0,5046	0,445	101,14	0,0501	0,50	0,040 - 0,060	± 20,0
2	0,5045	0,5046	0,469	106,59	0,0528	0,53		
3	0,5045	0,5046	0,462	105,00	0,0520	0,52		
4	0,5045	0,5046	0,438	99,55	0,0493	0,49		
Мазь из таблеток ООО «Велфарм»								
5	0,5060	0,5046	0,454	103,18	0,0510	0,51		
6	0,5060	0,5046	0,438	99,55	0,0492	0,49		
7	0,5060	0,5046	0,447	101,59	0,0502	0,50		
8	0,5060	0,5046	0,459	104,32	0,0515	0,52		

Примечание. A – оптическая плотность; C – концентрация метопролола, рассчитанная по уравнению калибровочного графика; m – масса ЛС; W – массовая доля ЛС.

Согласно экспериментальным данным (табл. 4) масса лекарственного средства в мази «Метопролозол» находится в пределах 0,0492-0,0528 г, допустимых для мягких лекарственных форм (приказ МЗ РФ № 751н).

Нами проведен количественный анализ бета-адреноблокатора в мази, приготовленной из таблеток метопролола производства ООО «Велфарм» (табл. 4). Вспомогательные вещества в таблетках (лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон К-25), частично перешедшие в этанольную вытяжку, не оказывают существенного

влияния на результаты количественного определения метопролола [4].

Заключение. В результате исследования установлена возможность использования метода спектрофотометрии для анализа метопролола при длине волны 276 нм с чувствительностью 4,545 мкг/мл. Разработаны методики количественного определения лекарственного средства в моделируемой смеси и мази «Метопролозол» с относительной ошибкой, не превышающей $\pm 1,90\%$. Проведена валидация способа анализа метопролола, который отвечает установленным критериям специфичности, линейности, прецизионности и правильности.

Сведения об авторах статьи:

Попова Марина Игоревна – аспирант кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(345)220-89-65. E-mail: igorpopow2013@yandex.ru.

Кобелева Татьяна Алексеевна – д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(345)220-89-65. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru.

Сичко Алик Иванович – д.фарм.н., профессор, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(345)220-89-65. E-mail: sichko@tyumsmu.ru.

Шаповалова Елена Михайловна – д.б.н., доцент, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(345)220-89-65. E-mail: shapovalova@tyumsmu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение бета-блокатора для изготовления лекарственного средства для лечения гемангиом / К. Леоте-Лабрезе [и др.] // Патент РФ на изобретение № 2471500 от 16.10.2008. Оpubл. 10.01.2013. Бюл. № 1.
2. Изучение диффузии бисопролола и метопролола из некоторых мягких лекарственных форм / М.И. Попова [и др.] // Мирская наука 2022. Проблемы и перспективы развития: материалы VI международной научно-практической конференции. – Самара, 2022. – С. 70-75.
3. Разработка и валидация спектрофотометрического способа анализа пропранолола в новой мягкой лекарственной форме «Пропранозоль» / Кобелева Т. А. [и др.] // Человек и его здоровье. – 2021. – Т. 24, №4. – С. 83-90.
4. Исследования кинетики диффузии орнидазола и соталола из новых мягких лекарственных форм, приготовленных на аквагеле титана / А. И. Замираева [и др.] // Актуальные исследования. – 2021. – №51 (78). – С. 56-61.

-
5. Beta blocker therapy for congenital hepatic arteriovenous fistula in two neonates / H. Ba [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2020. – Vol. 8. – Art. 163.
 6. Anesthetic management of a patient with face hemangioma: case report / M. Onay [et al.] // *Brazilian Journal of Anesthesiology.* – 2021. – Vol. 71, № 2. – P. 171-174.

REFERENCES

1. Leothe-Labrese Ch. [et al.]. The use of a beta-blocker for the manufacture of a drug for the treatment of hemangiomas. Patent RUS № 2471500 16.10.2008. Published: 10.01.2013. Bulletin № 8. (in Russ.).
2. Popova M.I. [et al.]. Study of diffusion of bisoprolol and metoprolol from certain soft medicinal forms. World science 2022. Problems and prospects of development: materials of the VI international scientific and practical conference. Samara. 2022;70-75. (in Russ.).
3. Kobeleva T.A. [et al.]. Development and validation of a spectrophotometric method for the analysis of propranolol in a new soft dosage form «Propranozol». *Humans and their health.* 2021;24(4):83-90. (In Russ.).
4. Zamaraeva AI [i dr.]. Issledovaniya kinetiki diffuzii ornidazola i sotalola iz novykh myagkikh lekarstvennykh form, prigotovlennykh na akvagele titana (). *Aktual'nye issledovaniya.* 2021;51(78):56-61. (In Russ.).
5. Ba H. [et al.]. Beta blocker therapy for congenital hepatic arteriovenous fistula in two neonates. *Front. Pediatr.* 2020;8:163. (in Engl.). doi: 10.3389/fped.2020.00163.
6. M. Onay [et al.] Anesthetic management of a patient with face hemangioma: case report. *Brazilian Journal of Anesthesiology.* 2021;71(2):171-174. (in Engl.).

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 543.424.2:616.62-006.6-08
© Коллектив авторов, 2022

В.Н. Павлов, Р.Ф. Гильманова, В.В. Королев, М.Ф. Урманцев
**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ
У БОЛЬНЫХ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Целью представленного исследования является определение оптических маркеров немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с помощью метода рамановской спектроскопии.

Материал и методы. Было проведено раман-спектроскопическое исследование послеоперационного материала 120 пациентов с диагнозом немышечно-инвазивный рак. Средний возраст больных составил 63 года. Всего было получено 3000 спектрограмм.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования раман-спектры образцов немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря имеют характерные особенности в виде набора пиков в диапазоне от 502 до 3460 см^{-1} . Морфоспектроскопический профиль немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря характеризуется наличием рамановских пиков, ассоциированных с гидроксильным радикалом (502 до 730 см^{-1}), 725 см^{-1} (СН-группой аденина), фенилаланином (1031 см^{-1}), связью С–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина (850 см^{-1} , 1250 см^{-1}), β–D–глюкопиранозой (989 см^{-1}), α–спиральной конформацией, С=C–связи липидов (1450–1660 см^{-1}).

Заключение. Данные, полученные с помощью метода раман-спектроскопии, обладают дополнительной диагностической значимостью и могут быть использованы для выбора дальнейшей тактики лечения.

Ключевые слова: раман-спектроскопия, рак мочевого пузыря, оптические маркеры, немышечно-инвазивный рак.

V.N. Pavlov, R.F. Gilmanova, V.V. Korolev, M.F. Urmantsev
**DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF OPTICAL MARKERS
IN PATIENTS WITH NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER**

The aim of the present study is to determine the optical markers of non-muscle-invasive bladder cancer using the method of Raman spectroscopy.

Material and methods. Raman spectroscopic study of postoperative material was carried out in 120 patients with a diagnosis of non-muscle-invasive cancer. The mean age of the patients was 63 years. In total, about 3000 spectrograms were obtained.

Results and discussion. According to the results of the study, the Raman spectra of samples of non-muscle-invasive bladder cancer have characteristic features in the form of a set of peaks in the range from 502 to 3460 cm^{-1} . The morphospectroscopic profile of non-muscle-invasive bladder cancer is characterized by the presence of Raman peaks associated with the hydroxyl radical (502 to 730 cm^{-1}), 725 cm^{-1} (adenine CH group), phenylalanine (1031 cm^{-1}), C–NH₂ bond in molecules of adenine, guanine and cytosine (850 cm^{-1} , 1250 cm^{-1}), β–D–glucopyranose (989 cm^{-1}), α–helical conformation, C = C–linkages of lipids (1450–1660 cm^{-1}).

Conclusion. The data obtained using the Raman spectroscopy method have additional diagnostic significance and can be used to select further treatment tactics.

Key words: Raman spectroscopy, bladder cancer, optical markers, non-muscle invasive cancer.

Разработка новых и усовершенствованные существующих методов и технологий диагностики рака мочевого пузыря является одним из приоритетных направлений в современной урологии. Повышенный интерес к данной проблеме обусловлен ежегодным увеличением показателя заболеваемости.

В структуре онкологической заболеваемости населения России рак мочевого пузыря занимает девятое место среди мужчин и шестнадцатое – среди женщин. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 13,2 для мужчин и 2,3 для женщин. Прирост заболеваемости для обоих полов за последние 10 лет составил 28,3%. Стандартизованный показатель смертности для мужчин и женщин составил 4,7 и 0,5 соответственно [1].

Рак мочевого пузыря является агрессивным и часто рецидивирующим заболеванием. Эффективность лечения, как правило, зависит от следующих факторов: раннего вы-

явления опухоли, выявления опухоли на неинвазивной стадии, радикальности оперативного вмешательства [2]. Улучшение методов диагностики позволяет раньше начать эффективное лечение, снизить частоту рецидивов.

Разработка новых технологий ранней диагностики рака мочевого пузыря и выявление опухоли на неинвазивной стадии являются актуальной задачей. В связи с этим актуально проведение экспериментально-клинического исследования с целью определения спектральных характеристик мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

Цель исследования – определение оптических маркеров (морфоспектроскопического профиля) немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с помощью метода рамановской спектроскопии.

Материал и методы

Больные, поступившие в урологическое отделение с диагнозом немышечно-

инвазивный рак, сформировали группу из 120 пациентов. Средний возраст пациентов составил 63 года. Всего было получено 3000 спектрограмм.

Для исследования был отобран образец ткани размерами $10 \times 10 \times 10$ мм. Без дополнительной подготовки материалы были доставлены в течение двух часов после завершения операции в лабораторию оптической спектроскопии.

Забор материала проводился в условиях операционной под внутривенной анестезией с помощью резектоскопов Olympus и Karl Storz, в условиях монополярной (использование 5% раствора глюкозы) или биполярной (использование 0,9% NaCl) электрорезекций. Для электрорезекции были использованы электрод-петля угловая/прямая, для электрокоагуляции были применены шариковые электроды. Положение пациента – литотомическое. По окончании оперативного вмешательства резектоскоп извлекался из мочевого пузыря, устанавливался уретральный катетер Фолея на 2 ч.

Результаты и обсуждение

В данном исследовании при анализе спектрограмм нами были определены клинически значимые диапазоны пиков по интенсивности и частотному сдвигу.

По результатам исследования раман-спектры образцов немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря имеют характерные особенности в виде набора пиков в диапазоне от 502 до 3460 см^{-1} .

Спектральный анализ немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря характеризуется наличием рамановских пиков, характерных для гидроксильного радикала (502 до 730 см^{-1}) и 725 см^{-1} (СН-группа аденина), триптофана, фенилаланина (1031 см^{-1}), связь С–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина (850 см^{-1} , 1250 см^{-1}), β-D-глюкопиранозы (989 см^{-1}), α-спиральной конформации, С = С-связи липидов (1450 – 1660 см^{-1}), снижения интенсивности пика коллагена (820 см^{-1} (коллаген I типа)), пиков комплексов жирных кислот (1100 см^{-1}) (рис. 1,2,3).

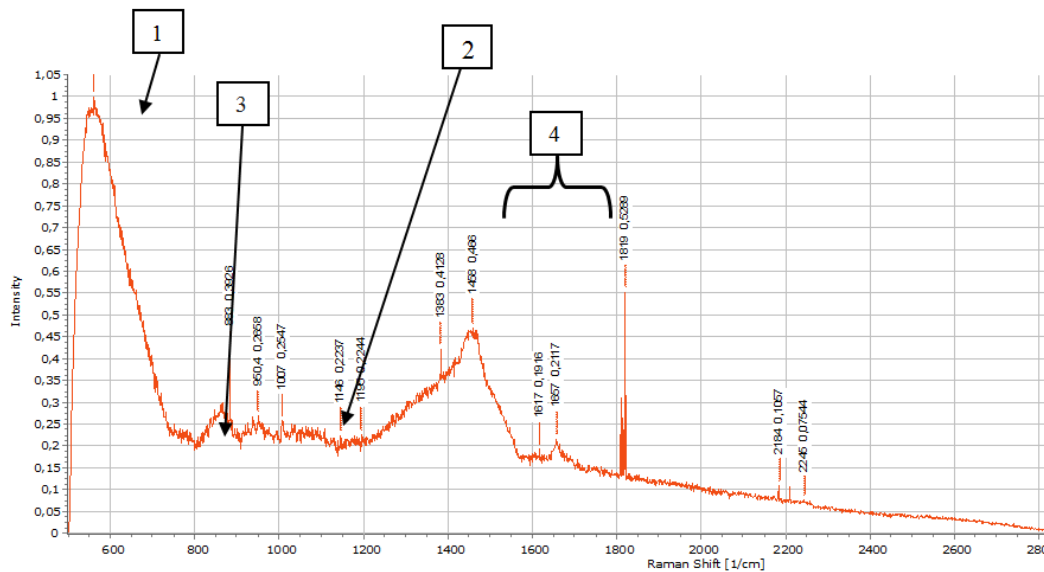


Рис. 1. Спектрограмма первичной опухоли больного пациента В, 53 года, с диагнозом немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря T1G1 после ТУР мочевого пузыря. Ассоциации пиков: 1 – гидроксильный радикал; 2 – фенилаланин; 3 – СН-группа аденина; 4 – липиды

Положительные пики немышечно-инвазивного рака степени дифференцировки G1 отмечаются в диапазоне спектров от 566 до $3460,5 \text{ см}^{-1}$: от 560 до 730 см^{-1} – гидроксильный радикал, от 755 до 860 см^{-1} (белки, полисахариды, коллаген – соответствуют пикам нормальной ткани), с 805 до 1100 см^{-1} – наличие нуклеиновых кислот, от 1230 до 2300 см^{-1} – белки, 1100 см^{-1} (комплекс жирных кислот), 850 см^{-1} и 1250 см^{-1} (связь С–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина), 1450 – 1660 см^{-1} (α-спиральная конформация, С = С-связь липидов), 989 см^{-1} (β-D-

глюкопираноза). Отмечается снижение интенсивности пиков, характерных для коллагена (820 см^{-1} (коллаген I типа)), комплексов жирных кислот (рис. 1).

Наиболее высокая интенсивность пиков в области гидроксильного радикала (560 – 730 см^{-1}), фенилаланина (1031 см^{-1}), 850 см^{-1} и 1250 см^{-1} (связь С–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина), 1450 – 1660 см^{-1} (α-спиральная конформация, С = С-связь липидов) отмечается у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря G2. Следовательно, переход прогрессии от G1 к G2

характеризуется следующими параметрами: высокая интенсивность пиков, характерных для фенилаланина, гидроксильного радикала,

связи C–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина, α-спиральной конформации, C=C–связь липидов (рис. 1, 2).

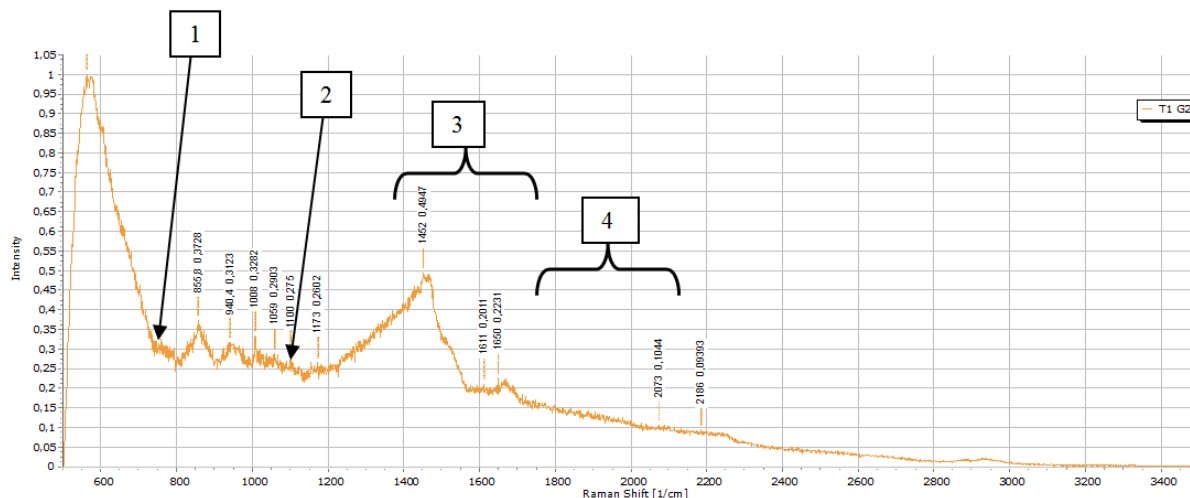


Рис. 2. Спектрограмма первичной опухоли у пациента Д, 57 лет, с диагнозом немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря T1G2 после ТУР мочевого пузыря. Ассоциации пиков: 1 – гидроксильный радикал; 2 – фенилаланин; 3 – C=C – связь; 4 – белки

Положительные пики, характерные для немышечно-инвазивного рака, степени дифференцировки G2, отмечаются в диапазоне спектров от 530 до 3200 см⁻¹: от 560 до 730 см⁻¹ – гидроксильный радикал; 755-860 см⁻¹ (белки, полисахариды, коллаген), 1008-1245 см⁻¹ (гликозидная связь), с 805 до 1100 см⁻¹ – наличие нуклеиновых кислот (фенилаланин, триптофан), от 1230 до 2300 см⁻¹ – белки, 1100 см⁻¹ (комплекс жирных кислот), 850 см⁻¹ и 1250 см⁻¹ (связь C–NH₂), 1450-1660 см⁻¹ (α-спиральная конформация, C=C–связь липидов), 989 см⁻¹ (β-D–глюкопираноза). Отмеча-

ется снижение интенсивности пика коллагена (820 см⁻¹ (коллаген I типа)) и пика комплексов жирных кислот. Отрицательные пики были выявлены в диапазоне от 530-560 см⁻¹, 2186 до 2210 см⁻¹, что характерно для липидов (рис. 2).

Исследования спектров пациентов с немышечно-инвазивным раком G3 показали более высокую интенсивность пиков по сравнению с T1G2 в диапазонах, характерных для амид-I и α-спирали, триптофана и низкую интенсивность пиков, характерных для комплекса жирных кислот.

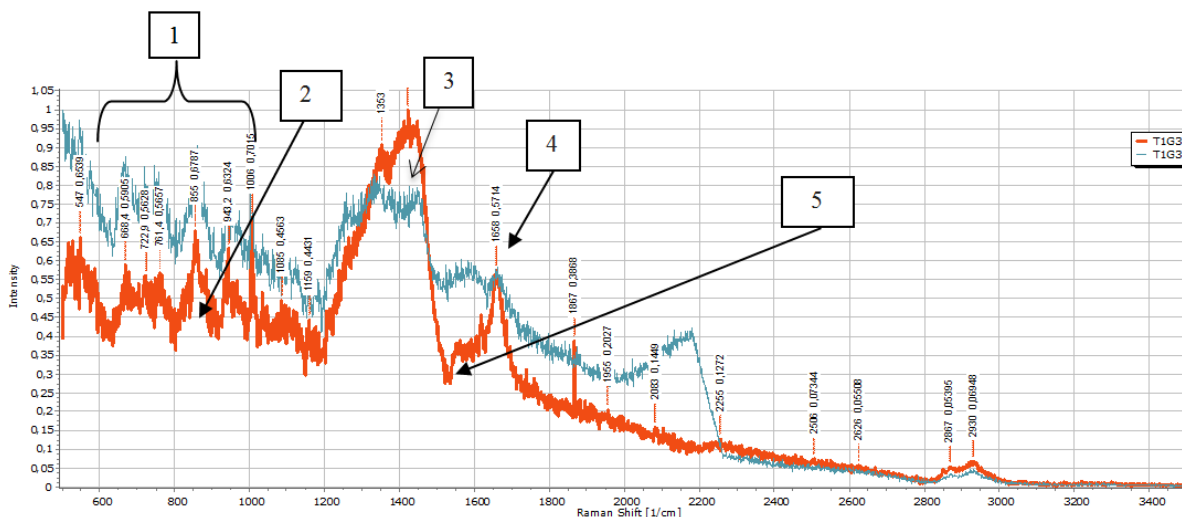


Рис. 3. Спектрограмма первичной опухоли пациента К, 49 лет, с диагнозом немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря T1G3 после ТУР мочевого пузыря. Ассоциации пиков: 1 – гидроксильный радикал; 2 – коллаген; 3 – белки; 4 – амид-I; 5 – комплексы жирных кислот

Положительные пики, характерные для немышечно-инвазивного рака, степени дифференцировки G3, отмечаются в диапазоне спектров от 502,87 до 3460 см⁻¹. Ассоциация

пиков: от 560 до 730 см⁻¹ – гидроксильный радикал; 755-860 см⁻¹ (белки, полисахариды, коллаген), 1008 – 1245 см⁻¹ (гликозидная связь) – соответствует пикам нормальной тка-

ни мочевого пузыря; с 805 до 1100 см^{-1} – наличие нуклеиновых кислот (фенилаланин, триптофан), от 1230 до 2300 см^{-1} – белки, 1100 см^{-1} (комплекс жирных кислот), 850 см^{-1} и 1250 см^{-1} (связь C–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина), 1450–1660 см^{-1} (α -спиральная конформация, C = C–связь липидов), 989 см^{-1} (β -D-глюкопираноза), амид–VI (589 см^{-1}), L-тирозин (639 см^{-1}), амид–I и α -спираль (1654 см^{-1}). Отмечается снижение интенсивности пика, характерное для коллагена (820 см^{-1} (коллаген I типа)) и пика комплексов жирных кислот.

Анализ рамановских пиков немышечно-инвазивного рака показал, что интенсивность пиков рамановских спектров низкодифференцированного рака мочевого пузыря имеет высокую интенсивность. Отмечается увеличение интенсивности пиков от G1 к G3.

Повышенный уровень нуклеиновых кислот объясняется более агрессивной природой опухолевых клеток и аномально ускоренной пролиферацией и некрозом клеток. Комбинационное смещение 1558 см^{-1} биохимически соответствует триптофану, метаболиты которого могут играть роль в канцерогенезе мочевого пузыря человека [3,4]. Для аномально-активного роста и пролиферации опухолевых клеток требуется большое количество питательных веществ и энергии, что приводит к нарушению метаболизма аминокислот, поэтому увеличение количества аминокислот, вероятно, является комплексным эффектом катаболизма белков [5].

При анализе спектрограмм был выявлен пик 725 см^{-1} , соответствующий моде изгибных колебаний СН-группы аденина, что ука-

зывает на аномальный метаболизм оснований ДНК и РНК у больных РМП [6] (см. таблицу).

Таблица
Наиболее значимые оптические маркеры молекулярного профиля немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Рамановский пик, см^{-1}	Значение
502 – 730	Гидроксильный радикал
1031	Фенилаланин
1558	Триптофан
725	СН-группа аденина
850 и 1250	Связи C–NH ₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина
1450 – 1660	C = C–связи липидов
1450 – 1660	α -спиральная конформации
989	β -D-глюкопираноза

Заключение

Таким образом, морфоспектроскопический профиль немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря характеризуется наличием рамановских пиков, ассоциированных с гидроксильным радикалом (502 до 730 см^{-1}), 725 см^{-1} (СН-группой аденина), фенилаланином (1031 см^{-1}), связью C–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина (850 см^{-1} , 1250 см^{-1}), β -D-глюкопиранозой (989 см^{-1}), α -спиральной конформацией, C = C–связи липидов (1450 – 1660 см^{-1}).

Данные, полученные с помощью метода раман-спектроскопии, обладают дополнительной диагностической значимостью и могут быть использованы для выбора дальнейшей тактики лечения.

Исследование оптических маркеров с помощью метода рамановской спектроскопии является перспективным методом диагностики немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, демонстрируя достаточно высокую его чувствительность.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, завкафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

Гильманова Рита Фларидовна – ассистент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: margaritagilmanova@mail.ru.

Королев Вячеслав Владимирович – к.х.н., доцент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: korolev_vv84@mail.ru.

Урманцев Марат Фаязович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: urmantsev85@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – М. Изд-во МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с.
- Маркеры рака мочевого пузыря: их роль и прогностическая значимость (обзор литературы) / Л.И. Белякова, А.Н. Шевченко, А.Б. Сагажанц, Е.В. Филатова // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 145-156.
- Урология: российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 544 с.
- Usefulness of basal cell cocktail (34betaE12+p63) in the diagnosis of atypical prostate glandular proliferations / R.B. Shah, L.P. Kunju, R. Shen [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2004. – Vol. 122, № 4. – P. 517-523.
- Identifying non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer based on blood serum surface-enhanced Raman spectroscopy / Sh. Chen, Sh. Zhu, X. Cui [et al.] // Biomed. Opt. Express. – 2019. – № 10. – P. 3533-3544.
- Argilés, J.M. The metabolic environment of cancer / J.M. Argilés, J. Azcón-Bieto // Mol. Cell. Biochem. – 1988. – Vol. 81, № 1. – P. 3-17.

REFERENCES

1. Kaprin, A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadov. – M.: MNIОI im. P.A. Gertsen - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITs Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020. - 252 p.
2. Bladder cancer markers: their role and prognostic significance (literature review) / L.I. Belyakova, A.N. Shevchenko, A.B. Sagakyants, E.V. Filatova // *Oncourology*. - 2021. - V. 17, No. 2. - S. 145–156.
3. Urology. Russian clinical guidelines / ed. SOUTH. Alyaeva, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. - M.: GEOTAR-Media, 2017. - 544 p.
4. Usefulness of basal cell cocktail (34betaE12+p63) in the diagnosis of atypical prostate glandular proliferations / R.B. Shah, L.P. Kunju, R. Shen [et al.] // *Am. J.Clin. Pathol.* - 2004. - Vol. 122, No. 4. - P. 517-523.
5. Identifying non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer based on blood serum surface-enhanced Raman spectroscopy / Sh. Chen, Sh. Zhu, X. Cui [et al.] // *Biomed. Opt. express*. - 2019. - No. 10. - P. 3533-3544.
6. Argiles, J.M. The metabolic environment of cancer / J.M. Argiles, J. Azcón-Bieto // *Mol. cell. Biochem.* - 1988. - Vol. 81, No. 1. – P. 3–17.

УДК 616.89

© Н.Р. Тулбаева, 2022

Н.Р. Тулбаева

ОТЯГОЩЕННОСТЬ СИНДРОМА ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ СУДОРОЖНЫМИ ПРИПАДКАМИ И АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: изучить ассоциацию коморбидной депрессии у пациентов, больных алкоголизмом и отягощенность синдрома отмены алкоголя судорожными припадками и алкогольным делирием.

Материал и методы. Проведено кросссекционное сравнительное исследование пациентов с алкогольной зависимостью в периоде ранней ремиссии. Обследовано 446 пациентов, 45 из них не были включены в исследование в соответствии с критериями исключения. В итоговую выборку вошел 401 пациент. Средний возраст пациентов составил 42,69±7,52 года. Среди включенных в исследование: 24% (94/401) – женщины, 76% (307/401) – мужчины.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что у пациентов с алкогольной зависимостью наличие коморбидной депрессии ассоциировано с риском развития осложнений синдрома отмены алкоголя.

Заключение. Таким образом, полученные данные дают основание рассматривать депрессивные расстройства как фактор, отягощающий протекание алкогольной зависимости, врачам практического звена необходимо обращать большее внимание на коморбидную депрессию при алкоголизме.

Ключевые слова: синдром зависимости от алкоголя, алкоголизм, судорожные припадки, судороги, алкогольная эпилепсия, депрессия, коморбидность.

N.R. Tulbaeva

BURDENESS OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME WITH SEIZURES AND ALCOHOLIC DELIRIOUS IN PATIENTS WITH COMORBID DEPRESSION

Purpose: to study the association between the presence of comorbid depression in patients with alcoholism and the burden of alcohol withdrawal syndrome with seizures, alcoholic delirium.

Material and methods. A cross-sectional, comparative study of patients with alcohol dependence in the period of early remission has been carried out. 446 patients were screened, 45 were not included in the study according to the criteria of non-inclusion. The final sample included 401 patients. The average age of patients was 42,69±7,52 years. Among those included in the study: 24% (94/401) are women, 76% (307/401) are men.

Results and discussion. It was determined that for patients with alcohol dependence, the presence of comorbid depression is associated with the risk of complications of alcohol withdrawal syndrome.

Conclusions. The findings give grounds to consider depressive disorders as a factor aggravating the course of alcohol dependence, and also allow us to recommend practical physicians to pay more attention to comorbid depression in alcoholism.

Key words: alcohol dependence syndrome, alcoholism, seizures, seizures, alcoholic epilepsy, depression, comorbidity.

Расстройства, связанные с употреблением алкоголя, остаются актуальной проблемой современного общества [1,8,11]. По данным 2021 года в Российской Федерации более миллиона человек наблюдаются по поводу алкогольной зависимости [3]. При этом каждый пациент с алкогольной зависимостью испытывает с большой вероятностью на себе тяжесть синдрома отмены алкоголя (СОА) (алкогольный абстинентный синдром), возникающий при средней стадии алкоголизма после резкого сокращения количества потребля-

емого алкоголя. Смертельно опасными осложнениями СОА являются судорожные припадки и алкогольный делирий (белая горячка), которые, по данным авторов, встречаются у 15% пациентов с алкогольной зависимостью [5,9,10]. Важным аспектом профилактики при синдроме отмены алкоголя является поиск факторов риска и прогнозирования развития осложнений синдрома отмены алкоголя. Большое практическое значение в настоящий момент имеет поиск клинических ассоциаций, которые могли бы позволить спро-

гнозировать эти осложнения данного синдрома. Среди таких ассоциаций можно выделить депрессивные расстройства, которые нередко являются коморбидными расстройствами с алкогольной зависимостью [2,12].

Цель исследования – изучить ассоциацию коморбидной депрессии у больных алкоголизмом и отягощенность синдрома отмены алкоголя судорожными припадками и алкогольным делирием.

Материал и методы

Было проведено кросс-секционное, сравнительное исследование пациентов с алкогольной зависимостью в периоде ранней ремиссии. С целью сформировать выборку мы подобрали следующие критерии включения, критерии невключения и критерии исключения. Критерии включения: наличие алкогольной зависимости (диагноз выставлялся врачом психиатром-наркологом); добровольное информированное согласие пациентов на участие в исследовании; возраст пациента от 18 до 55 лет; срок воздержания месяц и более от потребления этанола, подтвержденные лабораторными исследованиями уровни гамма-глутаматтрансферазы (ГГТ) (референсные значения: 10-71 Ед/л) и суммарного углеводдефицитного трансферрина (CDT) (референсные значения CDT<1,3%); отсутствие приема психотропных препаратов на момент обследования.

Критерии невключения: потребление алкоголя в течение месяца до включения в исследование; соответствие критериям другой химической зависимости, кроме алкоголя и никотина; невозможность проведения интервью по другим причинам; выявление у пациента других психических заболеваний, входящих в следующие шифры МКБ-10: F20-F29, F00-F03, F70-F79, а также наличие у него острой соматической патологии или обострения хронического заболевания; отсутствие состояния воздержания не менее месяца, подтвержденного клинически и лабораторно; превышение референсных значений уровня ГГТ и CDT.

Критериями исключения стали: отказ испытуемого участвовать в исследовании в процессе его проведения; обнаружение у испытуемого критериев невключения в начале исследования.

Сбор материала был проведен в июне 2019 года – декабре 2021 года среди пациентов, находившихся на амбулаторном наблюдении в наркологическом диспансере, выписанных из стационара не ранее месяца и не позднее 2-х месяцев назад. У всех пациентов

был диагностирован синдром зависимости от алкоголя средней стадии в фазе ранней ремиссии. Был проведен неврологический осмотр испытуемых с целью исключения пациентов с выраженными неврологическими нарушениями. Добавлено в исследование 446 испытуемых, в дальнейшем соответствовали критериям невключения 45. В итоговую выборку добавлен 401 пациент. Средний возраст испытуемых составил $42,69 \pm 7,52$ года. Среди включенных в исследование: 24% (94/401) женщины, 76% (307/401) мужчины.

В зависимости от наличия на момент обследования эпизода депрессии были сформированы основная группа (пациенты с депрессивным расстройством) и группа сравнения (пациенты без депрессивного расстройства). В основную группу вошли 128 испытуемых, среди которых 31% (40/128) лица женского пола, 69% (88/128) – мужского пола. В группу сравнения были включены 273 пациента, среди которых 20% (54/273) – женского пола, 80% (219/273) лица мужского пола. Обе группы по возрасту не отличались.

Обследуемым применялись клинико-психопатологический, психометрический, молекулярно-генетический и статистический методы исследования. Клинико-психопатологический метод включал в себя клиническое интервьюирование испытуемых с целью сбора анамнеза, определения клинических симптомов и синдромов. Депрессивный эпизод выставлялся на основании критериев МКБ-10 для диагнозов F32.0-F32.2 и F33.0-F33.2. Все депрессивные эпизоды были без психотических симптомов. Для математической интерпретации выраженности депрессии применялась Шкала оценки депрессии Монтомгери-Асберг (MADRS; Montgomery S.A., Asberg M., 1979).

Для оценки распределения количественных переменных применялся критерий Шапиро–Уилка. При проведении частотного анализа был применен критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса (χ^2). Для сравнения количественных показателей в двух и более группах применялся критерий Краскела–Уоллиса. Статистическая значимость признавалась при $p < 0,05$. Для анализа использовался статистический пакет IBM SPSS Statistics (Version 22).

Результаты и обсуждение

При применении частотного анализа встречаемости осложнений синдрома отмены алкоголя судорожными припадками и/или алкогольным делирием у пациентов основной группы и группы сравнения были получены статистически значимые отличия (см. таблицу.)

Распространенность осложнений у пациентов с коморбидной депрессией и без нее (%)

Показатели	Основная группа (n=128)	Группа сравнения (n=273)	Всего (n=401)	χ^2	p
Алкогольный делирий в анамнезе	20 (16%)	68 (25%)	88	3,859	0,05
Судорожные припадки в анамнезе	24 (19%)	32 (11%)	56	3,022	0,083
Алкогольный делирий и судорожные припадки в анамнезе	40 (31%)	35 (13%)	75	18,272	<0,001*
Всего осложнений	84 (66%)	135 (49%)	219	8,556	0,004*
Без осложнений	44 (34%)	138 (50%)	182		
Всего...	128	273	401		

* P<0,05.

По результатам, представленным в таблице, можно сделать вывод о том, что наличие коморбидной депрессии ассоциировано с осложнениями синдрома отмены алкоголя в первую очередь при наличии в анамнезе алкогольного делирия и судорожных припадков. При наличии одного из указанных осложнений статистической значимости выявлено не было, однако это может быть связано с недостаточной мощностью выборки при делении на группы. Полученный результат может быть связан с особенностями обмена дофамина у пациентов с депрессивными расстройствами и алкогольной зависимостью [7], так как развитие осложнений СОА ассоциируется с генетическими факторами в виде полиморфизма генов системы дофамина, в частности DAT и DBH [4,6].

При оценке выраженности отдельных депрессивных симптомов у пациентов с осложнениями СОА в анамнезе и без осложнений было выделено 4 группы респондентов: пациенты с судорожными припадками в анамнезе (n=56), пациенты с алкогольным делирием в анамнезе (n=88), с алкогольным делирием и судорожными припадками в анамнезе (n=75), без осложнений (n=182). В дальнейшем группы из перечисленных 4-х сравнили с применением критерия Краскела–Уоллиса.

При сравнении выраженности депрессивных симптомов у пациентов с наличием в структуре синдрома отмены алкогольного делирия и/или судорожных припадков после отмены алкоголя также были получены статистически значимые различия. У пациентов с наличием в анамнезе осложнений СОА при наличии коморбидной депрессии в периоде ранней ремиссии в большей степени выражены следующие депрессивные симптомы: объективные (видимые) признаки подавленности

(H (3, N=401) =20,74658 p=,0001), субъективные признаки подавленности (H (3, N=401) =19,43996 p=,0002), внутреннее напряжение (H (3, N=401) =33,70559 p=,0000), нарушение концентрации внимания (H (3, N=401) =29,49335 p=,0000), апатия (H (3, N=401) =21,93633 p=,0001), утрата способности чувствовать (H (3, N=401) =19,54468 p=,0002), пессимистические мысли (H (3, N=401) =16,30229 p=,0010), суицидальные мысли (H (3, N=401) =11,85974 p=,0079). Не отличаются симптомы: недостаточный сон (H (3, N=401) =1,732044 p=,6298), снижение аппетита (H (3, N=401) =2,552319 p=,4659). Также имеются отличия по общему баллу по шкале депрессии Монтгомери–Асберга у пациентов с преобладанием с судорожными припадками (H (3, N=401) =31,10474 p=,0000).

Полученные результаты позволяют предположить, что осложнения СОА могут быть ассоциированы с дисрегуляцией моноаминов у пациентов с депрессивными нарушениями, однако требуется уточнить в ходе дальнейших исследований.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о том, что для пациентов с алкогольной зависимостью наличие коморбидной депрессии ассоциировано с риском осложнения синдрома отмены алкоголя, вызванными судорожными припадками и алкогольным делирием. Полученные выводы дают основание рассматривать депрессивные расстройства как фактор, отягощающий протекание алкогольной зависимости, а также позволяют рекомендовать врачам практического звена обращать большее внимание на коморбидную депрессию при алкоголизме. Неясными остаются механизмы ассоциации описанных феноменов, что и предстоит выяснить в ходе дальнейших исследований.

Сведения об авторе статьи:

Тулбаева Наталья Рифовна – аспирант кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» Минздрава РБ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алкоголь и нарушения сна / И.С. Ефремов [и др.] //Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2020. – № 3. – С. 27-34.
2. Депрессия у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя: литературный обзор / Н.Р. Тулбаева [и др.] // Наркология. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 65-73.
3. Здравоохранение в России. 2021: стат. сб. / Росстат. – М., 2021. – 171 с.
4. Сочетание полиморфизма генов DAT и DBH с семейной отягощенностью по алкогольной зависимости увеличивает риск развития судорожных приступов и алкогольных психозов у мужчин / А.О. Кибитов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 12. – С. 68-80.
5. Клинические аспекты алкогольной зависимости, ассоциированные с наличием в анамнезе синдрома отмены алкоголя, осложненного судорожными припадками / И.С. Ефремов [и др.] // Наркология. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 52-57.
6. Крупицкий, Е.М. Фармакогенетика химических зависимостей / Е.М. Крупицкий, Э.А. Ахметова, А.Р. Асадуллин // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2019. – № 4-1. – С. 12-20.
7. Генетические факторы в эпидемиологии и патогенезе униполярной депрессии / Д.А. Гайсина [и др.] // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, № 12. – С. 548-555.
8. Исследование ассоциации суицидального поведения и расстройств сна у людей с алкогольной зависимостью / И.С. Ефремов [и др.] // Неврологический вестник. – 2020. – Т. 52, № 2. – С. 63-66.
9. Factors predictive of complicated or severe alcohol withdrawal in alcohol dependent inpatients / D. Mennecier [et al.] // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2008. – Vol. 32, № 8-9. – P. 792-797.
10. Racial variations in the incidence of severe alcohol withdrawal / G.M. Chan [et al.] // J. Med. Toxicol. – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 8-14.
11. Schmits, E. Changes in alcohol use during the COVID-19 pandemic: impact of the lockdown conditions and mental health factors / E. Schmits, F. Glowacz // Int. J. Ment. Health Addict. – 2022. – Vol. 20, № 2. – P. 1147-1158.
12. Depression and alcohol withdrawal syndrome: is antidepressant therapy associated with lower rates of hospital readmission? / K. Schoonover [et al.] // Ir. J. Med. Sci. – 2016. – Vol. 185, № 3. – P. 573-579.

REFERENCES

1. Efremov I.S. [et al.]. Alcohol and sleep disturbances. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2020;(3):27-34. (in Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2020-3-27-34.
2. Tullbaeva N.R. [et al.]. Depression in patients with alcohol dependence syndrome: review. Narcology. 2022;21(3):65-73. (in Russ.). doi: 10.25557/1682-8313.2022.03.65-73.
3. Zdravookhranenie v Rossii (Healthcare in Russia): statistical collection; 2021, 171 p. (in Russ.).
4. Kibitov A.O. [et al.]. Combination of DAT and DBH gene polymorphisms with a family history of alcohol use disorders increases the risk of withdrawal seizures and delirium tremens during alcohol withdrawal in alcohol-dependent men. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016;116(12):68-80. (in Russ.). doi: 10.17116/jnevro201611612168-80.
5. Efremov I.S. [et al.]. Clinical aspects of alcohol dependence associated with a history of withdrawal syndrome complicated by convulsive syndrome. Narcology. 2022;21(2):52-57. (in Russ.). doi: 10.25557/1682-8313.2022.02.52-57.
6. Krupitsky E.M., Akhmetova E.A., Asadullin A.R. Pharmacogenetics of chemical addictions. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2019;(4-1):12-20. (in Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2019-4-1-12-20.
7. Gaysina D.A. [et al.]. Genetic factors in epidemiology and pathogenesis of unipolar depression. Medical Genetics. 2005;4(12):548-555. (in Russ.).
8. Efremov I.S. [et al.]. Research of the association of suicidal behavior and sleep disorders in persons with alcohol addiction. Neurological Bulletin. 2020;52(2):63-66. (in Russ.).
9. Mennecier D. [et al.]. Factors predictive of complicated or severe alcohol withdrawal in alcohol dependent inpatients. Gastroenterol. Clin. Biol. 2008;32(8-9):792-797. (in Engl.). doi: 10.1016/j.gcb.2008.06.004.
10. Chan G.M. [et al.]. Racial variations in the incidence of severe alcohol withdrawal. J. Med. Toxicol. 2009;5(1):8-14. (in Engl.). doi: 10.1007/BF03160974.
11. Schmits E., Glowacz F. Changes in alcohol use during the COVID-19 pandemic: impact of the lockdown conditions and mental health factors. Int. J. Ment. Health Addict. 2022;20(2):1147-1158. (in Engl.). doi: 10.1007/s11469-020-00432-8.
12. Schoonover K. [et al.]. Depression and alcohol withdrawal syndrome: is antidepressant therapy associated with lower rates of hospital readmission? Ir. J. Med. Sci. 2016;185(3):573-579. (in Engl.). doi: 10.1007/s11845-015-1304-7.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 617.73

© С.И. Белянина, П.Л. Володин, 2022

С.И. Белянина, П.Л. Володин

РОЛЬ ЗАДНЕЙ ОТСЛОЙКИ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА ПРИ СОСУДИСТЫХ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕТЧАТКИ

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»

Минздрава России, г. Москва

В данном литературном обзоре представлены научные данные о влиянии задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) на патогенез, течение и эффективность лечения сопутствующей ретиальной патологии. При наличии полной ЗОСТ снижается риск развития неоваскуляризации сетчатки у пациентов с диабетической ретинопатией и ретиальной венозной окклюзией. Частичная ЗОСТ при отслойке сетчатки является фактором риска развития пролиферативной витреоретинопатии. Частичная ЗОСТ с сохранением плотной адгезии в центральной зоне сетчатки (витреомакулярная адгезия) может привести к развитию витреомакулярной тракции. При этом возможны такие осложнения, как макулярный отек, эпиретинальная мембрана, макулярный разрыв. Витреомакулярная адгезия является неблагоприятным фактором при возрастной макулярной дегенерации и миопической макулопатии. Относительно влияния статуса ЗОСТ на эффективность антиангиогенной терапии при различных заболеваниях сетчатки существуют противоречивые данные. Изучение влияния ЗОСТ на патогенез и течение сопутствующей патологии сетчатки представляет научно-практический интерес. Статус ЗОСТ может являться значимым фактором в прогнозировании дальнейшего развития заболеваний и, возможно, определения тактики лечения пациентов.

Ключевые слова: задняя отслойка стекловидного тела, диабетическая ретинопатия, неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, эпиретинальная мембрана, макулярный разрыв, витреомакулярная адгезия, витреомакулярный тракционный синдром.

S.I. Belianina, P.L. Volodin

ROLE OF POSTERIOR VITREOUS DETACHMENT IN VASCULAR AND DEGENERATIVE RETINAL DISORDERS

This literature review reports scientific data on the impact of posterior vitreous detachment (PVD) on the pathogenesis, course and treatment effectiveness of retinal comorbidities. Complete PVD reduces retinal neovascularization risk in patients with diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. Partial PVD in retinal detachment increases the risk of proliferative vitreoretinopathy. Partial PVD with remaining tight vitreomacular attachment (vitreomacular adhesion) may cause vitreomacular traction. Then complications such as macular edema, epiretinal membrane, macular hole are possible. Vitreomacular adhesion is an unfavorable factor in age-related and myopic macular degeneration. There are controversial data on the effect of PVD on the effectiveness of antiangiogenic therapy. There is a scientific and clinical interest to study the impact of PVD on the pathogenesis and course of retinal comorbidities. PVD may be a significant factor for predicting the disease development and, possibly, for patient management techniques determining.

Key words: posterior vitreous detachment, PVD, diabetic retinopathy, neovascular age-related macular degeneration, epiretinal membrane, macular hole, vitreomacular adhesion, vitreomacular traction syndrome.

Задняя отслойка стекловидного тела (ЗОСТ) представляет собой отделение задних кортикальных слоев стекловидного тела (СТ) от внутренней пограничной мембраны (ВПМ) сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН). В большинстве случаев ЗОСТ имеет относительно благоприятный прогноз, но также может приводить к различным осложнениям (разрыв сетчатки, гемофтальм, отслойка сетчатки). Изучение характера влияния ЗОСТ на течение сопутствующей патологии сетчатки вызывает научно-практический интерес, что может являться значимым фактором для прогнозирования развития заболеваний и, возможно, для определения тактики лечения пациентов с данной патологией.

Роль ЗОСТ при диабетической ретинопатии

Установлено, что наличие полной ЗОСТ снижает риск развития пролиферативной диабетической ретинопатии (ДР). В исследовании J. Akiba на 124 глазах пациентов в воз-

расте 40 лет и старше неоваскуляризация сетчатки развилась в 20 (22%) из 93 глаз без ЗОСТ, но только в 1 (3%) из 29 глаз с полной ЗОСТ [1]. По данным F. Hendrikse и K.T. Yeо (1993) наличие полной ЗОСТ может предотвратить процесс неоваскуляризации и, следовательно, замедлить прогрессирование пролиферативной ДР [2]. Исследование R. Оно также показало аналогичные результаты. Прогрессирование ДР в течение 3 лет имело место на 128 глазах из 292 (43,8%) без ЗОСТ, ни на одном глазу из 14 с полной ЗОСТ с коллапсом стекловидного тела (СТ), на 2 глазах из 8 (25 %) с полным ЗОСТ без коллапса СТ, на 15 глазах из 15 (100%) с частичной ЗОСТ с утолщением задней коры СТ и 19 глаз из 74 (25,7%) с частичной ЗОСТ без утолщения задней коры СТ [3]. Результаты исследования W. Anderson et al. (2019) показали, что наличие полной ЗОСТ при диабетическом макулярном отеке (ДМО) связано со снижением

потребности в лечении (интравитреальное введение ингибиторов vascular endothelial growth factor (VEGF), интравитреальное введение кортикостероидов или лазерная коагуляция сетчатки) [4]. По данным К. Hayashi с соавт. (2020) у пациентов с сахарным диабетом и диабетической ретинопатией (133 глаза) ЗОСТ выявляется позже, чем у пациентов с диабетом, но без диабетической ретинопатии (ДРП) (254 глаза) и пациентов без диабета (577 глаз), что, по мнению авторов, указывает на более сильную витреомакулярную адгезию у пациентов с ДРП [5].

Роль ЗОСТ при ретинальной венозной окклюзии

Наличие полной ЗОСТ может снизить риск развития неоваскуляризации сетчатки или диска зрительного нерва (ДЗН) у пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей. По данным исследования Т. Nikiuchi et al. (1995) при ишемическом типе окклюзии неоваскуляризация сетчатки и/или ДЗН была выявлена в 8 (57%) из 14 глаз с частичной ЗОСТ или ее отсутствием. В глазах с полной ЗОСТ неоваскуляризация не была выявлена ни в одном из 38 глаз. При неишемическом типе у пациентов с макулярным отеком в 76% случаев встречались частичная ЗОСТ с прикреплением СТ в области макулы или ее отсутствие (в 25 глазах из ее 33). В глазах без макулярного отека только в 25% (в 13 глазах из ее 51) встречалась частичная ЗОСТ с прикреплением СТ в области макулы или ее отсутствие [6]. В исследовании А.М. Avunduk et al. (1997) оценивали риск развития осложнений окклюзии ветви ЦВС (стойкого макулярного отека и неоваскуляризации сетчатки или ДЗН) в зависимости от наличия ЗОСТ (обследовано 53 пациента). По результатам исследования было установлено, что наличие полной ЗОСТ снижает риск неоваскуляризации сетчатки и развития резистентного макулярного отека [7]. В исследовании Т. Bertelmann et al. (2016) было включено 60 глаз с окклюзией ЦВС и ее ветвей. Наличие прикрепления задней коры СТ к сетчатке значительно увеличивает риск развития неоваскуляризации при окклюзии ишемического типа [8]. Исследования М. Kado (1990) и Т. Nikiuchi (1995) продемонстрировали, что наличие витреомакулярной адгезии у пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки может способствовать развитию макулярного отека с его длительным разрешением [6,9].

Роль ЗОСТ при отслойке сетчатки

Пролиферативная витреоретинопатия (ПВР) является наиболее частой причиной неудачи хирургического лечения регматоген-

ной отслойки сетчатки (РОС) и характеризуется формированием и сокращением клеточных мембран в полости СТ по поверхности сетчатки, а также интра- и субретинальными фиброзами. Контракция мембран может вызвать рецидив ОС и трансформировать первично регматогенную отслойку в тракционную. Интравитреальный фиброз может препятствовать расправлению и прилеганию сетчатки в ходе хирургического вмешательства, после удаления всех мембран. Частота развития ПВР во всех случаях отслоения сетчатки составляет 5–10% [10]. Ряд исследований подтверждают, что наличие частичной ЗОСТ при РОС может быть фактором риска развития ПВР в предоперационном или послеоперационном периодах [11,12].

Роль ЗОСТ при макулярной патологии

Витреомакулярная адгезия (ВМА) характеризуется как частичная ЗОСТ с сохранением плотной адгезии задних гиалоидных слоев стекловидного тела с ВПМ сетчатки в центральной зоне, при этом морфологическая структура этой зоны не изменена. Витреомакулярная тракция (витреомакулярный тракционный синдром) – это патологическое состояние, при котором происходит анатомическая деформация центральной ямки сетчатки [13,14]. Локальное и непрерывное тракционное воздействие на фовеальную область приводит к патологической деформации. В зависимости от площади и прочности контакта СТ с сетчаткой, а также от силы и направления тракционного воздействия, варьируется степень патологических изменений, которые могут происходить в центральной зоне сетчатки [15]. Длительное тракционное воздействие может привести к деформации фовеальной области, отеку, развитию макулярного разрыва и значительному снижению центрального зрения пациента [16,17].

Макулярный разрыв. Тракционное воздействие СТ на фовеальную зону в переднезаднем и тангенциальном направлениях является одной из основных причин образования макулярного разрыва [17]. J.D.Gass в 1995 году сформировал теорию формирования макулярных разрывов, в которой ведущая роль в их патогенезе отведена витреоретинальным тракциям. На основе данной теории им была разработана классификация макулярных разрывов, которая в настоящее время является наиболее распространенной и применяемой на практике [18]. Y. Ito et al. (2003) в своем исследовании показали, что прогрессирование идиопатического макулярного разрыва связано с усилением стадии ЗОСТ [19]. В исследо-

вании А.Ж. Witkin (2012) было доказано, на парных глазах пациентов со сквозными макулярными разрывами часто на ОКТ обнаруживается частичная ЗОСТ со стойкой витреомакулярной адгезией, связано с высокой вероятностью развития макулярного разрыва и на условно интактном глазу [20].

Эпиретинальная мембрана. Витреомакулярный тракционный синдром нередко сочетается с эпиретинальной мембраной (ЭРМ) [21]. В исследовании Р. Carpineto et al. (2019) было включено 502 глаза (307 пациентов) с диагнозом витреомакулярный тракционный синдром (ВМТС). Встречаемость ЭРМ в глазах с ВМТС составила 37,5% [22]. В исследовании М.С. Luc et al. (2021) заднее прикрепление СТ наблюдалось в 82 глазах (20,1%) из 408 глаз, перенесших витрэктомию по поводу ЭРМ [23]. Частичная ЗОСТ с тракцией СТ к макуле при эпиретинальной мембране более связана с выраженными морфологическими и функциональными нарушениями, чем с отсутствием ЗОСТ или с полной ЗОСТ [24,25]. При наличии частичной ЗОСТ нарушается структура сетчатки, что ведет к прогрессированию заболевания с формированием ЭРМ. При прогрессировании ЭРМ в ряде случаев может развиваться тракционная ОС [26]. Наряду с этим описаны единичные случаи спонтанного разрешения эпиретинальной мембраны, данный процесс связан с отслоением задних слоев СТ [27,28,29].

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД). Мета-анализ 16 исследований, проведенный Т. Jackson et al. (2013), показал, что витреомакулярная адгезия встречается в 2,2 раза чаще при «влажной» (неоваскулярной) ВМД, чем в группе контроля, и в 2,5 раза чаще, чем при «сухой» ВМД. При этом распространенность полной ЗОСТ при «влажной» ВМД была ниже, чем при «сухой» ВМД, и в группе контроля [30]. Механизм неблагоприятного воздействия витреомакулярной адгезии на течение неоваскулярной ВМД можно описать следующим образом: 1) индукция воспаления и окислительного стресса способствует образованию отслойки сетчатки в макуле, ретиношизису и макулярному отеку, с последующим нарушением оксигенации от стекловидного тела к сетчатке; 2) повышение концентрации VEGF и других проангиогенных цитокинов перед макулой и продукция VEGF приводит индуцированной механической деформации макулярной зоны [31]. В исследовании Н. Takahashi et al. (2013) было установлено, что при наличии полной ЗОСТ концентрация цитокинов (в том числе VEGF)

в передней камере глаза была значительно снижена [32].

Миопическая макулопатия. Развитие ЗОСТ также может повлиять на развитие миопической тракционной макулопатии, что может привести к таким осложнениям, как макулярный ретиношизис, фовеальная отслойка сетчатки, макулярный разрыв. В исследовании К.У. Теу (2021) на 239 глазах было установлено, что при неполной ЗОСТ вероятность наличия миопической тракционной макулопатии на 22,54% пункта выше, чем при ранней полной ЗОСТ [33].

ЗОСТ и антиангиогенная терапия

Исследователи провели ряд исследований для оценки влияния статуса ЗОСТ на эффективность терапии анти-VEGF препаратами. В публикации U.M. Sporer et al. (2013) на 353 пациентах было показано, что глаза с витреомакулярной адгезией и неоваскулярной ВМД имеют тенденцию к более слабому ответу на антиангиогенную терапию. Соответственно, для достижения более благоприятных результатов в отношении остроты зрения в данной когорте может потребоваться более частое и непрерывное применение интравитреальных инъекций анти-VEGF препаратов [34]. В исследовании Waldstein S.M. et al. (2020) при отсутствии полной ЗОСТ пациенты нуждались в большем количестве интравитреальных инъекций ранибизумаба, так как длительность эффекта была менее продолжительной [35]. Исследование S.Klimscha (2018) 256 пациентов с неоваскулярной ВМД, при наличии ЗОСТ потребовалось меньшее количество инъекций для достижения функционального результата [36].

Напротив, M.Neudorfer et al. (2018) не установили существенного влияния ЗОСТ на функциональный и анатомический результаты лечения при экссудативной ВМД [36]. По данным исследований F. Ali et al. (2020), С. Özsaygılı et al. (2021) исходное состояние ЗОСТ не играет решающей роли в эффективности анти-VEGF-терапии у пациентов с диабетическим макулярным отеком [38,29]. R.Terao et al. (2014) и М.А.Sadiq et al. (2016) оценивали эффект антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком при окклюзии ветви центральной вены сетчатки (ЦВС) и при диабетическом макулярном отеке. На глазах с витреомакулярной адгезией зафиксировано более значительное улучшение зрительных функций, чем без ВМА [40,41].

Заключение

Изучение влияния задней отслойки стекловидного тела на течение сопутствующей

щих заболеваний сетчатки сосудистого и дистрофического генеза представляет несомненный научно-практический интерес. Развитие ЗОСТ является значимым в прогнозировании развития заболевания, и для определения тактики лечения пациентов и профилактики осложнений сопутствующей патологии.

Так, отсутствие ЗОСТ или наличие частичной ЗОСТ являются прогностически неблагоприятными факторами при диабетической ретинопатии и повышают риск развития пролиферативной диабетической ретинопатии (ДР). Полная ЗОСТ может снизить риск развития макулярного отека, а также неоваскуляризации сетчатки или ДЗН у пациентов с по-

строботической ретинопатией. Наличие частичной ЗОСТ при отслойке сетчатки может быть фактором риска развития пролиферативной витреоретинопатии. При формировании витреомакулярной адгезии возможны различные осложнения (макулярный отек, эпиретинальная мембрана, макулярный разрыв). При миопии у пациентов с неполной ЗОСТ возрастает риск развития миопической тракционной макулопатии. Данные относительно взаимосвязи статуса ЗОСТ и эффективности антиангиогенной терапии при различной патологии макулярной зоны противоречивы, что несомненно, требует дальнейшего изучения.

Сведения об авторах статьи:

Белянина Софья Ильинична – клинический ординатор Института непрерывного профессионального образования ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а. E-mail: sofibelyanina00@mail.ru.

Володин Павел Львович – д.м.н., заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59 а. E-mail: volodinpl@mntk.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Akiba, J. Posterior vitreous detachment and neovascularization in diabetic retinopathy/J.Akiba, C.W.Azabe, C.L.Trempe//Ophthalmology. – 1990. – Vol.97, №7. – P. 889-891.
2. Hendrikse F. Die Rolle des Glaskörpers in der diabetischen Retinopathie/ F.Hendrikse, K.T.Yeo// Klin. Monbl. Augenheilkd. – 1993. – Vol. 203, №5. – P.319-323.
3. Prospective assessment of proliferative diabetic retinopathy with observations of posterior vitreous detachment/ R.Ono [et al.]// Int. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 26, №1-2 – P. 15-19.
4. Complete Posterior Vitreous Detachment Reduces the Need for Treatment of Diabetic Macular Edema/ W.Anderson [et al.] // Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging Retina. – 2019. – Vol. 50, №11. – P. 266-273.
5. Posterior vitreous detachment in patients with diabetes mellitus/ K.Hayashi [et al.] // Jpn. J. Ophthalmol. – 2020. – Vol. 64, № 2. – P. 187-195.
6. Hikichi, T. Role of the vitreous in central retinal vein occlusion/ T.Hikichi, S.Konno, C.L.Trempe // Retina. – 1995. – Vol.15, №1. – P. 29-33.
7. The effect of posterior vitreous detachment on the prognosis of branch retinal vein occlusion / A.M.Avunduk [et al.] // Acta Ophthalmol. Scand. – 1997. – Vol.75, № 4. – P. 441-442.
8. The impact of posterior vitreous adhesion on ischaemia in eyes with retinal vein occlusion / T. Bertelmann [et al.] // Acta Ophthalmol. – 2016. – Vol. 94, № 1. – P. 43-48.
9. Vitreous changes and macular edema in central retinal vein occlusion/ M.Kado [et al.]// Ophthalmic.Surg. – 1990. – Vol. 21, № 8. – P. 544-549.
10. Idrees, S. Proliferative Vitreoretinopathy: A Review / S.Idrees, J.Sridhar, A.E.Kuriyan // Int. Ophthalmol. Clin. – 2019. – Vol.59, №1. – P.221-240.
11. Bonnet, M. The development of severe proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. Grade B: a determining risk factor/ M. Bonnet // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1988. – Vol. 226, №3. – P.201-205.
12. Comparative study of incomplete posterior vitreous detachment as a risk factor for proliferative vitreoretinopathy / C. Capeans [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 236, № 7. – P. 481-485.
13. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole/ J.S.Duker [et al.] // Ophthalmology. – 2013. – Vol.120, № 12. – P.2611-2619.
14. Водовозов, А.М. Отслойка сетчатки, макулярное отверстие, пролиферативная витреоретинопатия как осложнения инволюционного витреоретинального синдрома / А.М. Водовозов. – Волгоград: Комитет по печати и информации, 1998. – 130 с.
15. Современные аспекты диагностики и лечения витреомакулярного тракционного синдрома. Обзор литературы / Д.О.Шкворченко [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2013. – №4. – С.303-306.
16. Stage 0 macular holes: observations by optical coherence tomography/ A.Chan [et al.]// Ophthalmology. – 2004. – Vol.111, №11. – P. 2027-2032.
17. Johnson, M.W. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications/ M.W. Johnson// Trans. Am. Ophthalmol. Soc. – 2005. – Vol.103. – P.537-567.
18. Gass, J.D. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole/ J.D. Gass // Am. J. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 119, №6. – P. 752-759.
19. Mapping posterior vitreous detachment by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular hole/ Y. Ito [et al.]// Am. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol.135, №3. – P.351-355.
20. Witkin, A.J. Spectral-domain Optical Coherence Tomography in the Evaluation and Management of Vitreomacular Interface Abnormalities/ A.J. Witkin// Retinal Physician. – 2012. – Vol. 9. – P. 22-29.
21. Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction Preferred Practice Pattern®/ C.J. Flaxel [et al.] // Ophthalmology. – 2020. – Vol. 127, № 2. – P. 145-183.
22. Epiretinal membrane in eyes with vitreomacular traction / P.Carpinetto [et al.]// Retina. – 2019. – Vol. 39, № 6. – P. 1061-1065.
23. Prevalence and predictive factors for posterior vitreous attachment in eyes undergoing epiretinal membrane surgery [Электронный ресурс] / M.S. Luc [et al.]// Eye. – 2021. – p. 1-6. URL: <https://www.nature.com/articles/s41433-021-01636-5> (дата обращения: 17.05.2022)
24. Role of the vitreous in idiopathic preretinal macular fibrosis/ H. Hirokawa [et al.]// Am. J. Ophthalmol. – 1986. – Vol. 101. – P. 166-169.
25. Relationship between variations in posterior vitreous detachment and visual prognosis in idiopathic epiretinal membranes/ A.Ota [et al.]// Clin. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 21, №10. – P. 7-11.
26. Kakehashi, A. Classification of posterior vitreous detachment/ A. Kakehashi, M. Takezawa, J.Akiba// Clin. Ophthalmol.– 2014. – Vol.8. – P.1-10.

27. Spontaneous separation of epiretinal membrane in young subjects: personal observations and review of the literature/ C.H.Meyer [et al.]// Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 242, № 12. – P. 977-985.
28. Recurrence after Spontaneous Resolution of an Idiopathic Epiretinal Membrane/ Y.Oono [et al.] // Case Rep. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 2. – P.55-58.
29. Epiretinal Membrane Release and Posterior Vitreous Detachment/ C.M. Greven [et al.]// Ophthalmology. – 1988. – Vol.95, № 7. – P.902-905.
30. Vitreous attachment in age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusion: a systematic review and metaanalysis/ T.L. Jackson [et al.]// Retina. – Vol.33, №6. – P.1099-1108
31. Kang, E.C. Effects of Vitreomacular Adhesion on Age-Related Macular Degeneration/ E.C.Kang, H.J.Koh// J. of Ophthalmol. – 2015. – P. 1-7. Article ID 865083.
32. Associations between Posterior Vitreous Detachment and Concentrations of Various Cytokines in Eyes with Age-related Macular Degeneration and Normal Control Eyes/ H.Takahashi [et al.]// Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2013. – Vol. 54, №15. – P. 4992.
33. Association of aberrant posterior vitreous detachment and pathologic tractional forces with myopic macular degeneration/ K.Y. Tey [et al.]// Invest. Ophthalmol.Vis.Sci. – 2021. – Vol.62, №7. – art. 7.
34. Influence of the Vitreomacular Interface on Outcomes of Ranibizumab Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration/ U.Mayr-Sponer [et al.]// Ophthalmology. – 2013. – Vol.120, №12. – P.2620-2629.
35. Effect of posterior vitreous detachment on treat-and-extend versus monthly ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration/ S.M.Waldstein [et al.]// British Journal of Ophthalmology. – 2020. – Vol.104. – P. 899-903.
36. The role of posterior vitreous detachment on the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor intravitreal injection for treatment of neovascular age-related macular degeneration/ M.Neudorfer [et al.]// Indian J. Ophthalmol. – 2018. – Vol.66, №12. – P.1802-1807.
37. Influence of posterior vitreous detachment on extendability of treat-and-extend anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration/ S.Klimscha [et al.]// Invest.Ophthalmol.Vis.Sci. –2018.–Vol.59, №9.– P.819.
38. Impact of Posterior Vitreous Detachment on Treatment Outcomes in DME/ F. Ali [et al.]// Ophthalmology Retina. – 2020. – Vol.4, №4. – P.452-454.
39. Özsaygılı,C. The effect of posterior vitreous detachment on aflibercept response in diabetic macular oedema/ C.Özsaygılı, B.Küçük, Y.Yildirim // British Journal of Ophthalmology. – 2021. – Vol.105. – P. 800-805.
40. Effect of vitreomacular adhesion on anti-vascular endothelial growth factor therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion/ R.Terao [et al.]// Jpn. J. Ophthalmol. – 2014. – Vol.58, № 2. – P.139-145.
41. Effect of Vitreomacular Adhesion on Treatment Outcomes in the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-3) Study/ M.A.Sadiq [et al.]// Ophthalmology. – 2016. –Vol.123, №2. – P. 324-329.

REFERENCES

1. Akiba J, Arzabe CW, Trempe CL. Posterior vitreous detachment and neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1990;97(7):889-891. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32486-7.
2. Hendrikse F, Yeo KT. Die Rolle des Glaskörpers in der diabetischen Retinopathie. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1993; 203(11): 319 – 323. DOI: 10.1055/s-2008-1045684 (in Germ.).
3. Ono R, Kakehashi A, Yamagami H [et al.]. Prospective assessment of proliferative diabetic retinopathy with observations of posterior vitreous detachment. *Int Ophthalmol*. 2005;26(1-2):15-19. doi: 10.1007/s10792-005-5389-2.
4. Anderson W, Piggott K, Bao YK [et al.]. Complete Posterior Vitreous Detachment Reduces the Need for Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019;50(11):266-273. doi:10.3928/23258160-20191031-13.
5. Hayashi K, Sato T, Manabe SI [et al.]. Posterior vitreous detachment in patients with diabetes mellitus. *Jpn J Ophthalmol*. 2020;64(2):187-195. doi:10.1007/s10384-020-00720-9.
6. Hikichi T, Konno S, Trempe CL. Role of the vitreous in central retinal vein occlusion. *Retina*. 1995;15(1):29-33. doi: 10.1097/00006982-199515010-00006.
7. Avunduk AM, Cetinkaya K, Kapicioğlu Z [et al.]. The effect of posterior vitreous detachment on the prognosis of branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(4):441-442. doi:10.1111/j.1600-0420.1997.tb00410.x
8. Bertelmann T, Kicova N, Mennel S [et al.]. The impact of posterior vitreous adhesion on ischaemia in eyes with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(1):43-48. doi: 10.1111/aos.12815.
9. Kado M, Jalkh AE, Yoshida A [et al.]. Vitreous changes and macular edema in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg*. 1990;21(8):544-549.
10. Idrees S, Sridhar J, Kuriyan AE. Proliferative Vitreoretinopathy: A Review. *Int Ophthalmol Clin*. 2019;59(1):221-240. doi:10.1097/IIO.0000000000000258
11. Bonnet M. The development of severe proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. Grade B: a determining risk factor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226(3):201-205. doi:10.1007/BF02181181.
12. Capeans C, Lorenzo J, Santos L [et al.]. Comparative study of incomplete posterior vitreous detachment as a risk factor for proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236(7):481-485. doi:10.1007/s004170050109.
13. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2611-2619. doi:10.1016/j.ophtha.2013.07.042
14. Vodovozov, A.M., Otsloika setchatki, makulyarnoe otverstie, proliferativnaya vitreoretinopatiya kak oslozhneniya involyutsionnogo vitreoretinal'nogo sindroma / A.M.Vodovozov. – Volgograd: Komitet po pečati i informatsii. 1998:130. (in Russ.)
15. Shkvorchenko D.O., Zakharov V.D., Rusanovskaya A.V. [et al.] Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya vitreomakulyarnogo traksionnogo sindroma. *Obzor literatury. Vestnik orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013(4):303-306. (in Russ.)
16. Chan A, Duker JS, Schuman JS, Fujimoto JG. Stage 0 macular holes: observations by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111(11):2027-2032. doi:10.1016/j.ophtha.2004.05.034.
17. Johnson MW. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005; 103:537-567.
18. Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol*.1995; 119(6):752-759.
19. Ito Y, Terasaki H, Suzuki T [et al.]. Mapping posterior vitreous detachment by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular hole. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(3):351-355. doi:10.1016/s0002-9394(02)01944-x
20. Witkin A.J. Spectral-domain Optical Coherence Tomography in the Evaluation and Management of Vitreomacular Interface Abnormalities. *Retinal Physician*. 2012;9:22-29.
21. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST [et al.]. Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(2):145-183. doi:10.1016/j.ophtha.2019.09.022
22. Carpineto P, Ciciarelli V, Borrelli E [et al.]. Epiretinal membrane in eyes with vitreomacular traction. *Retina*. 2019;39(6):1061-1065. doi: 10.1097/IAE.0000000000002546.
23. Luc MS, Luc A, Angioi-Duprez K [et al.]. Prevalence and predictive factors for posterior vitreous attachment in eyes undergoing epiretinal membrane surgery. *Eye*. 2021;1-6. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01636-5>. URL: <https://www.nature.com/articles/s41433-021-01636-5> (date of the application: 17.05.2022)

24. Hirokawa H, Jalkh AE, Takahashi M [et al.]. Role of the vitreous in idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol.* 1986;101(2):166-169. doi:10.1016/0002-9394(86)90589-1.
25. Ota A, Tanaka Y, Toyoda F [et al.]. Relationship between variations in posterior vitreous detachment and visual prognosis in idiopathic epiretinal membranes. *Clin Ophthalmol.* 2015;10:7-11. doi:10.2147/OPHT.S89683
26. Kakehashi A, Takezawa M, Akiba J. Classification of posterior vitreous detachment. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1-10. doi:10.2147/OPHT.S54021
27. Meyer CH, Rodrigues EB, Mennel S [et al.]. Spontaneous separation of epiretinal membrane in young subjects: personal observations and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;42(12):977-985. doi:10.1007/s00417-004-0934-7
28. Oono Y, Nakamura S, Yoshimura K [et al.]. Recurrence after spontaneous resolution of an idiopathic epiretinal membrane. *Case Rep Ophthalmol.* 2011;2(1):55-58. doi:10.1159/000324462
29. Greven CM, Slusher MM, Weaver RG. Epiretinal membrane release and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology.* 1988;95(7):902-905. doi:10.1016/s0161-6420(88)33077-0
30. Jackson TL, Nicod E, Angelis A [et al.]. Vitreous attachment in age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusion: a systematic review and metaanalysis. *Retina.* 2013;33(6):1099-1108. doi:10.1097/IAE.0b013e31828991d6
31. Kang EC, Koh HJ. Effects of Vitreomacular Adhesion on Age-Related Macular Degeneration. *J. of Ophthalmol.* 2015;1-7. Article ID 865083. DOI:10.1155/2015/865083
32. Takahashi H, Tan X, Nomura Y [et al.]. Associations between Posterior Vitreous Detachment and Concentrations of Various Cytokines in Eyes with Age-related Macular Degeneration and Normal Control Eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54(15):4992.
33. Tey KY, Wong QY, Dan YS [et al.]. Association of Aberrant Posterior Vitreous Detachment and Pathologic Tractional Forces With Myopic Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(7):7. doi:10.1167/iovs.62.7.7
34. Mayr-Sponer U, Waldstein SM, Kundi M [et al.]. Influence of the vitreomacular interface on outcomes of ranibizumab therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(12):2620-2629. doi:10.1016/j.ophtha.2013.05.032
35. Waldstein SM, Coulbaly L, Riedl S [et al.]. Effect of posterior vitreous detachment on treat-and-extend versus monthly ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(7):899-903. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314661
36. Neudorfer M, Fuhrer AE, Zur D, Barak A. The role of posterior vitreous detachment on the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor intravitreal injection for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(12):1802-1807. doi:10.4103/ijo.IJO_373_18
37. Klimscha S, Coulbaly L, Sadeghipour A [et al.]. Influence of posterior vitreous detachment on extendability of treat-and-extend anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018;59(9):819.
38. Ali F, Kasi S, Saroj N [et al.]. Impact of Posterior Vitreous Detachment on Treatment Outcomes in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(4):452-454. doi:10.1016/j.oret.2019.12.002
39. Özsaygılı C, Kılıçık B, Yildirim Y. The effect of posterior vitreous detachment on aflibercept response in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(6):800-805. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316155
40. Terao R, Yuda K, Kure K [et al.]. Effect of vitreomacular adhesion on antivascular endothelial growth factor therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* 2014;58(2):139-145. doi:10.1007/s10384-013-0302-4
41. Sadiq MA, Soliman MK, Hanout MS [et al.]. Effect of Vitreomacular Adhesion on Treatment Outcomes in the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-3) Study. *Ophthalmology.* 2016;123(2):324-329. doi:10.1016/j.ophtha.2015.09.032

УДК 617.735-002.4

© Коллектив авторов, 2022

У.Б. Хамидов, Л.М. Шаймарданова, Э.А. Латыпова, А.Ш. Загидуллина
**ТРАДИЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ
 ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ**
 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это хроническое заболевание, являющееся причиной необратимого снижения зрения вплоть до слепоты. В настоящее время ВМД является третьей ведущей причиной слепоты во всем мире (8,7%). Известно, что существующие методы лечения эффективны лишь на поздних стадиях заболевания, а неэкссудативная его форма поддается лечению с трудом.

Всемирная организация здравоохранения отмечает тенденцию роста интереса к методам традиционной медицины благодаря их качеству, безопасности и эффективности, подтвержденных длительной практикой. В статье проанализирована эффективность методов фитотерапии в лечении ВМД. По данным современной отечественной и зарубежной литературы за период 2014-2021 гг. По результатам данного обзора можно сделать вывод, что определенные методы традиционной медицины, а именно фитотерапия, могут быть использованы в качестве дополнительного лечения возрастной макулярной дегенерации.

Ключевые слова: традиционная медицина, фитотерапия, возрастная макулярная дегенерация.

U.B. Khamidov, L.M. Shaymardanova, E.A. Latypova, A.S. Zagidullina
**TRADITIONAL METHODS OF TREATMENT
 OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION**

Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic disease that causes irreversible vision loss up to blindness. AMD is currently the third leading cause of blindness worldwide (8.7%). It is known that existing methods of treatment are effective only in the later stages of the disease, and its non-exudative form is difficult to treat.

The World Health Organization notes a trend of growing interest in traditional medicine methods due to their quality, safety and effectiveness, which is confirmed by long-term practice. The article analyzes the effectiveness of phytotherapy methods in the treatment of AMD according to modern domestic and foreign literature for the period 2014-2021. Based on the results of this review, it can be concluded that certain methods of traditional medicine, namely herbal medicine, can be used as an additional treatment for age-related macular degeneration.

Key words: traditional medicine, herbal medicine, age-related macular degeneration.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) традиционная медицина (ТМ) представляет собой совокупность накопленных знаний, основанных на опыте коренных народов и представителей различных культур и применяемых для профилактики, диагностики и лечения многих заболеваний [1]. ВОЗ отмечает тенденцию роста интереса к методам ТМ благодаря их качеству, безопасности и эффективности, подтвержденных длительной практикой. Главным критерием ТМ является ее финансовая доступность. Необходимо отметить недостаточное количество научных исследований по этой теме, а также отсутствии механизмов контроля безопасности применяемых методов [2].

Во всем мире увеличивается число лиц с умеренными или тяжелыми нарушениями зрения и слепотой, число которых в 2015г составило 216,6 млн. и 36 млн. человек соответственно. Ведущими причинами явились некорректированные аномалии рефракции и катаракта. Возрастная макулярная дегенерация, глаукома и диабетическая ретинопатия, характеризуются хроническим течением и являются главными причинами нарушения зрения и инвалидности [3].

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это заболевание с поражением макулярной области сетчатки, вызывающее прогрессирующую потерю центрального зрения и являющееся причиной слепоты во всем мире (8,7%). Ожидается, что к 2040 году количество людей с ВМД во всем мире составит около 300 миллионов [4,5].

Неэкссудативная форма ВМД с трудом поддается лечению, а существующая терапия направлена на замедление прогрессирования. При лечении экссудативной формы ВМД применяют ингибиторы ангиогенеза (анти-VEGF терапия): данный метод требует проведения интравитреальных инъекций, которые могут привести к развитию соответствующих осложнений [6]. Стоимость современных анти-VEGF препаратов оказывает большую финансовую нагрузку на систему здравоохранения [7]. Поэтому поиск альтернативных или дополнительных методов лечения является актуальной задачей в офтальмологии.

Цель исследования – проанализировать эффективность методов фитотерапии, применяемых в лечении ВМД, по данным современной литературы. Нами был проведен анализ научных работ за период 2014-2021 гг., посвященных изучению эффективности методов фитотерапии при лечении ВМД, по базам данных PubMed, Google Scholar с использованием клю-

чевых слов: традиционная медицина, фитотерапия, возрастная макулярная дегенерация.

Welte A.K. et al. в своем систематическом обзоре проанализировали научные работы (за 1990 по 2013 годы), связанные с традиционными методами лечения в области офтальмологии. Было изучено 30 клинических исследований, в том числе 13 – при глаукоме, 5 – при катаракте и 12 – при ВМД с использованием методов лечения, включающих фитотерапию и иглоукалывание. Фитотерапевтические методы показали достоверные положительные результаты почти в половине случаев исследований (три статистически значимых исследования – при глаукоме, два – при катаракте и одно – при ВМД), тогда как иглоукалывание не имело существенных преимуществ (одно статистически значимое исследование при глаукоме). Авторы пришли к выводу, что некоторые фитотерапевтические подходы и иглоукалывание могут иметь потенциальные перспективы для лечения офтальмологических заболеваний, но для этого необходимы дальнейшие исследования [8].

Фитотерапия (от греч. «phyton» – растение и греч. «therapeia» – забота, успех, лечение) – это наука о действующих веществах лекарственных растений, их свойствах, способах получения лекарственных форм, а также об основах использования растений для профилактики и лечения различных заболеваний [9]. Рост интереса к фитопрепаратам можно объяснить наличием у них многих положительных свойств, таких как: высокая эффективность, широкий спектр терапевтического действия, немногочисленность побочных эффектов, дешевизна и доступность [10]. Нельзя утверждать, что лекарственные растения превосходят синтетические средства по силе и скорости своего эффекта. Однако можно снизить дозу и кратность применения последних при одновременном использовании их с фитопрепаратами, что очень важно при терапии хронических заболеваний [11].

Ряд научных работ продемонстрировал потенциальную эффективность защитных свойств фитотерапевтических средств по отношению к пигментному эпителию сетчатки. Данный слой отвечает за метаболические и вспомогательные функции, которые поддерживают жизнеспособность фоторецепторов сетчатки [12].

Многие авторы использовали растительное сырье, содержащее активные компоненты. Shu-Chen Cheng et al. в своей работе пришли к выводу, что кверцетин – природный биофлавоноид, обладающий противовоспалитель-

тельными, антиоксидантными, свободными радикальными, антипролиферативными и другими свойствами, – способен ингибировать экспрессию воспалительных цитокинов и хемокинов (ICAM-1, sICAM-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и MCP-1), а также сигнальные пути, связанные с воспалительным процессом в ИЛ-1 β -стимулированных клеточных культурах пигментного эпителия сетчатки (ARPE-19) [13].

Группа ученых исследовала экстракт Melissa лекарственной (ALS-L1023) и его эффективность при воздействии окислительного стресса на ARPE-19 [14]. Применение Melissa лекарственной (*Melissa officinalis* L.) широко распространено в традиционной медицине. Это можно объяснить многочисленными фармакологическими свойствами, одно из которых обусловлено ее антиоксидантными свойствами, связанными в основном с входящими в ее состав фенольными соединениями (кверцетин, рутин, розмариновая кислота и др.) [15]. Так, исследователями было проведено несколько последовательных экспериментальных этапов исследования, в ходе которых было доказано, что ALS-L1023 путем ингибирования активности каспаз 3/7 и поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), а также активизацией сигнального пути PI3K/AKT/mTOR способствует защите клеток пигментного слоя сетчатки человека.

В другом научном исследовании изучались антиангинальные свойства Melissa лекарственной [16]. На животной модели с влажной формой ВМД было показано, что пероральное введение экстракта Melissa лекарственной, благодаря ее антиоксидантной активности, ингибирует формирование хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) путем подавления экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9). Можно предположить, что в клинической практике данные свойства растения потенциально могут предотвратить развитие сухой формы ВМД и ее прогрессирование во влажную форму.

В китайской традиционной медицине на протяжении тысячелетий использовали высушенный корень или danshen красного шалфея (*Salvia miltiorrhiza*) для лечения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Широкое применение он получил благодаря таким фармакологическим свойствам, как противовоспалительное, антиоксидантное, противоопухолевое, антиатерогенное и противодиабетическое [17]. Такими качествами красный шалфей в основном обязан извлекаемой из него сальвианоловой кислоте, что

привлекло ученых из центра медицинских наук университета Северного Техаса к проведению исследования, которое показало потенциальную способность сальвианоловой кислоты к защите клеток пигментного эпителия сетчатки от окислительного повреждения [18]. Учеными было доказано, что данная кислота способна защитить клетки пигментного слоя сетчатки от влияния перекисного окисления липидов через индукцию глутаредоксина 1 (Grx1) путем активации пути связанного с NF-E2 фактора 2 (Nrf2) и таким образом предотвратить избыточное накопление глутатионилированных белков (PSSG) и обратить вспять повреждения вследствие окислительного процесса. Ученые отметили клинический потенциал сальвианоловой кислоты при различных ретинопатиях и дегенеративных заболеваниях глаз, связанных с окислительным стрессом, таких как ВМД.

В другом научном исследовании учеными определена эффективность составной таблетки Danshen Dripping (CDDP) при лечении диабетической ретинопатии (ДР) [19]. Это китайский препарат, в состав которого входят красный шалфей, женьшень ложный (*Panax pseudoginseng*) и борнеол. Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование с ранжированием доз (223 пациента), в ходе которого доказана статистически значимая эффективность таблетки CDDP. Однако авторы данных исследований утверждают, что необходимы дальнейшие контролируемые исследования с увеличенным сроком наблюдения.

Еще одним фитопрепаратом, защищающим клетки пигментного эпителия сетчатки от повреждения, вызванного окислительным стрессом, можно считать китайскую гранулу Lingqi Huangban (LQHNBG) [20], разработанную в Шанхайской больнице (Shanghai general hospital). В состав гранулы входят дудник китайский (*Angelica sinensis*), лигустикум Уоллича (*Ligusticum wallichii*), красный шалфей (*Salvia miltiorrhiza*), саргассум бледный (*Sargassum pallidum*) и др. В данном исследовании (80 глаз) авторы сравнивали две группы: контрольную (интравитреальная инъекция ранибизумаба) и опытную (ранибизумаб + LQHNBG) по их эффективности в лечении хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ). В опытной группе отмечали улучшение остроты зрения, а также обнаружили снижение уровня центральной толщины сетчатки. Учеными отмечено, что комбинированное лечение привело к снижению количества инъекций и, следовательно, к уменьшению

риска развития осложнений и сокращению материальных расходов [21].

Заключение

Таким образом, данный обзор демонстрирует потенциальные возможности фито-

терапевтических методов терапии различных форм ВМД. В то же время мы считаем, что необходимо дальнейшее изучение возможностей традиционной медицины при лечении данной патологии.

Сведения об авторах статьи:

Хамидов Улугбек Бахтиёр угли – ординатор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: khamidov1809@mail.ru.

Шаймарданова Лиана Мукамилевна – ординатор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: latipovaelm@yandex.ru.

Латыпова Эльмира Анваровна – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: latipovaelm@yandex.ru.

Загидуллина Айгуль Шамильевна – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aigul.zagidullina@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. WHO Traditional Medicine Strategy: 2014-2023 [Electronic resource] / World Health Organization. – Hong Kong: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2013. – P.76. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92455/9789241506090_eng.pdf?sequence=1 (accessed: 16.05.2022).
2. Saikat, S. Revival, modernization and integration of Indian traditional herbal medicine in clinical practice: importance, challenges and future / S. Saikat, R. Chakraborty // J. Tradit. Complement. Med. – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 234-244.
3. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis / S.R. Flaxman [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2017. – Vol. 5, № 12. – P. e1221-e1234.
4. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis / W.L. Wong [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. e106-116.
5. Age-related macular degeneration / P. Mitchell [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10153. – P. 1147-1159.
6. Иошин, И.Э. Безопасность интравитреальных инъекций / И.Э. Иошин // Офтальмохирургия. – 2017. – № 3. – С. 71-79.
7. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration – a cost-effectiveness analysis from a societal perspective / F. van Asten [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 5. – P. e0197670.
8. Ergebnisse eines systematischen Reviews zu Einsatz und berichtetem therapeutischem Nutzen komplementärmedizinischer Methoden in der Augenheilkunde (Systematic review of the application of complementary and alternative medicine and their potential therapeutic benefits in the treatment of ophthalmology patients) / A.K. Welte [et al.] // Klin. Monbl. Augenheilkd. – 2017. – Vol. 234, № 5. – P. 686-696.
9. Современная фитотерапия как наука и учебная дисциплина в медицинском и фармацевтическом образовании / В.А. Куркин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5. – С. 149-152.
10. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Т.В. Самбукова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 56-63.
11. Хотим, Е.Н. Некоторые аспекты современной фитотерапии / Е.Н. Хотим, А.М. Жигальцов, Аппаду Кумара // Журнал Гродненского медицинского университета. – 2016. – № 3. – С. 136-140.
12. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD / S. Datta [et al.] // Prog. Retin. Eye Res. – 2017. – Vol. 60. – P. 201-218.
13. Quercetin inhibits the production of IL-1 β -induced inflammatory cytokines and chemokines in ARPE-19 cells via the MAPK and NF- κ B signaling pathways / S.C. Cheng [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 12. – P. 2957.
14. Melissa officinalis L. Extracts protect human retinal pigment epithelial cells against oxidative stress-induced apoptosis / I.C. Jeung [et al.] // Int. J. Med. Sci. – 2016. – Vol. 13, № 2. – P. 139-146.
15. Miraj, S. Melissa officinalis L: a review study with an antioxidant prospective / S. Miraj, M. Rafieian-Kopaei, S. Kiani // J. Evid. Based Complementary Altern. Med. – 2017. – Vol. 22, № 3. – P. 385-394.
16. Melissa officinalis extract inhibits laser-induced choroidal neovascularization in a rat model / E.K. Lee [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. e110109.
17. Danshen: a phytochemical and pharmacological overview / X.D. Mei [et al.] // Chin. J. Nat. Med. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 59-80.
18. Salvianolic acid B (Sal B) protects retinal pigment epithelial cells from oxidative stress-induced cell death by activating glutaredoxin 1 (Grx1) / X. Liu [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, № 11. – P. 1835.
19. The effectiveness and safety of a danshen-containing Chinese herbal medicine for diabetic retinopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial / F. Lian [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2015. – Vol. 164. – P. 71-77.
20. Chinese herbal medicine Lingqi Huangban Granule protects retinal pigment epithelial cells against oxidative stress-induced injury in vitro / C.H. Li [et al.] // Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 85-90.
21. Lu, B. Clinical study of «Lingqi Huangban Granule» in treating choroidal neovascularisation in pathologic myopia / B. Lu, X. Wu, L. Zhang // Chinese Medicine. – 2016. – Vol. 7, № 4. – P. 125-132.

REFERENCES

1. World Health Organization. WHO Traditional Medicine Strategy: 2014-2023 [Electronic resource]. Hong Kong: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2013. P. 76. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92455/9789241506090_eng.pdf?sequence=1 (accessed: 16.05.2022).
2. Saikat S, Chakraborty R. Revival, modernization and integration of Indian traditional herbal medicine in clinical practice: importance, challenges and future. J. Tradit. Complement. Med. 2016;7(2):234-244. (in Engl.). doi:10.1016/j.jtcme.2016.05.006.
3. Flaxman S.R. [et al.]. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health. 2017;5(12):e1221-e1234. (in Engl.). doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
4. Wong W.L. [et al.]. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health. 2014;2(2):e106-116. (in Engl.). doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
5. Mitchell P. [et al.]. Age-related macular degeneration. Lancet. 2018;392(10153):1147-1159. (in Engl.). doi: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2.
6. Ioshin I.E. Safety of intravitreal injections. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2017;(3):71-79. (in Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2017-3-71-79.

7. van Asten F. [et al.]. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration – a cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PloS One*. 2018;13(5):e0197670. (in Engl.). doi: 10.1371/journal.pone.0197670.
8. Welte A.K. Ergebnisse eines systematischen Reviews zu Einsatz und berichtetem therapeutischem Nutzen komplementärmedizinischer Methoden in der Augenheilkunde (Systematic review of the application of complementary and alternative medicine and their potential therapeutic benefits in the treatment of ophthalmology patients). *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2017;234(5):686-696. (in German). doi: 10.1055/s-0042-106901.
9. Kurkin V.A. [et al.]. Modern phytotherapy as the science and educational discipline in medical and pharmaceutical education. *Bashkortostan Medical Journal*. 2016;11(5):149-152. (in Russ.).
10. Sambukova T.V. [et al.]. Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):56-63. (in Russ.). doi: 10.17816/RCF15256-63.
11. Khotsim E.N., Zhigaltsov A.M., Appadoo Kumara. Some aspects of modern phytotherapy. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016;(3):136-140. (in Russ.).
12. Datta S. [et al.]. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017;60:201-218. (in Engl.). doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.03.002.
13. Cheng S.C. [et al.]. Quercetin inhibits the production of IL-1 β -induced inflammatory cytokines and chemokines in ARPE-19 cells via the MAPK and NF- κ B signaling pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(12):2957. (in Engl.). doi: 10.3390/ijms20122957.
14. Jeung I.C. [et al.]. Melissa officinalis L. Extracts protect human retinal pigment epithelial cells against oxidative stress-induced apoptosis. *Int. J. Med. Sci.* 2016;13(2):139-146. (in Engl.). doi: 10.7150/ijms.13861.
15. Miraj S, Rafieian-Kopaei M., Kiani S. Melissa officinalis L: a review study with an antioxidant prospective. *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2017;22(3):385-394. (in Engl.). doi: 10.1177/2156587216663433.
16. Lee E.K. [et al.]. Melissa officinalis extract inhibits laser-induced choroidal neovascularization in a rat model. *PLoS One*. 2014;9(10):e110109. (in Engl.). doi: 10.1371/journal.pone.0110109.
17. Mei X.D. [et al.]. Danshen: a phytochemical and pharmacological overview. *Chin. J. Nat. Med.* 2019;17(1):59-80. (in Engl.). doi: 10.1016/S1875-5364(19)30010-X.
18. Liu X. [et al.]. Salvianolic acid B (Sal B) protects retinal pigment epithelial cells from oxidative stress-induced cell death by activating glutaredoxin 1 (Grx1). *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(11):1835. (in Engl.). doi: 10.3390/ijms17111835.
19. Lian F. [et al.]. The effectiveness and safety of a danshen-containing Chinese herbal medicine for diabetic retinopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial. *J. Ethnopharmacol.* 2015;164:71-77. (in Engl.). doi:10.1016/j.jep.2015.01.048.
20. Li C.H. [et al.]. Chinese herbal medicine Lingqi Huangban Granule protects retinal pigment epithelial cells against oxidative stress-induced injury in vitro. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2012;10(1):85-90. (in Chinese). doi: 10.3736/jcim20120113.
21. Lu B., Wu X., Zhang L. Clinical study of «Lingqi Huangban Granule» in treating choroidal neovascularisation in pathologic myopia. *Chinese Medicine*. 2016;7(4):125-132. (in Engl.). doi: 10.4236/cm.2016.74013.

УДК 616.892-02:578.828.6-02

© Коллектив авторов, 2022

А.А. Бикмеева¹, А.Р. Шайхетдинова¹, Э.Н. Максютова¹, Р.Г. Яппаров⁴, З.Ш. Ашууров^{5,6},
И.С. Ефремов^{1,2,3}, А.Е. Абдрахманова^{1,3}, И.Ф. Тимербулатов¹, А.Р. Асадуллин^{1,2,3}

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ТОЧКИ СОПРИКОСНОВЕНИЯ С ПСИХИАТРИЕЙ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ГБУЗ Республиканский клинический психотерапевтический центр МЗ РБ, г. Уфа

⁴ГБУЗ Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом
и инфекционными заболеваниями, г. Уфа

⁵Республиканский специализированный научно-практический центр наркологии,
п. Салар, Узбекистан

⁶Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

Более 50% пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), страдают психическими расстройствами. Среди пациентов с положительным ВИЧ-статусом значительно выше уровень тревожных и депрессивных расстройств по сравнению с общей популяцией. Мощная антиретровирусная терапия (АРВТ) резко снизила заболеваемость и смертность, вызванные ВИЧ-инфекцией. Кроме того, она ассоциирована с увеличением CD4-лимфоцитов в крови и уменьшением признаков тревоги и депрессии среди пациентов. Однако АРВТ сама обладает нейротоксическим действием, которое приводит к прогрессирующей потере нейронов у ВИЧ-инфицированных лиц и, в последующем к психическим расстройствам. Коморбидные психические расстройства у больных ВИЧ приводят к снижению приверженности АРВТ, увеличению РНК-нагрузки вируса и токсическому действию на центральную нервную систему. Продолжение исследований в данной области необходимо для разработки более совершенных антиретровирусных препаратов, не обладающих нейротоксическими побочными эффектами.

Ключевые слова: ВИЧ, антиретровирусная терапия, психические расстройства, депрессия, тревога.

A.A. Bikmeeva, A.R. Shaikhetdinova, E.N. Maksyutova, R.G. Yapparov, Z.Sh. Ashurov,
I.S. Efremov, A.E. Abdrakhmanova, I.F. Timerbulatov, A.R. Asadullin

ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV INFECTION: POINTS OF CONTACT WITH PSYCHIATRY

More than 50% of patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) suffer from mental disorders. Among patients with HIV-positive status, the level of anxiety and depressive disorders is significantly higher compared to the general population. Antiretroviral therapy (ART) has reduced the morbidity and mortality associated with HIV infection. In addition, it is associated with an increase in CD4 lymphocytes in the blood and a decrease in signs of anxiety and depression among patients. However, ART itself has a neurotoxic effect, which leads to progressive loss of neurons in HIV-infected individuals and, subsequently, to mental disorders. Comorbid mental disorders in patients with HIV lead to a decrease in adherence to ART, an increase in the RNA load of the virus and toxic effects on the central nervous system. This makes it important to continue research in this area, and also draws attention to the need to develop more advanced antiretroviral drugs that do not have neurotoxic side effects.

Key words: HIV, antiretroviral therapy, mental disorders, depression, anxiety.

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остается ведущей проблемой глобального общественного здравоохранения, несмотря на расширение доступа к эффективным средствам профилактики, диагностики и лечения данного инфекционного заболевания [1]. По данным Объединенной программы Организации Объединенных Наций ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС) в 2020 году 37,7 млн человек во всем мире имели ВИЧ-положительный статус, а число новых случаев инфицирования ВИЧ составило 1,5 млн человек [2]. Более 50% пациентов с ВИЧ/СПИД страдают психическими расстройствами [4]. У ВИЧ-инфицированных больных наблюдались случаи шизофреноподобных, острых параноидных и депрессивных психозов, стойкие гипоманиакальные и маниакальные состояния, делириозные нарушения, обсессивно-компульсивные расстройства [3]. У пациентов с положительным ВИЧ-статусом значительно выше уровень тревожных и депрессивных расстройств по сравнению с общей популяцией [5,6].

Болезнь медленно ведёт к развитию синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИД). ВИЧ инфицирует клетки, имеющие CD4 рецепторы. К ним относятся: Т-лимфоциты, макрофаги, клетки Лангерганса, моноциты, макрофаги, фолликулярные дендритные клетки, альвеолярные макрофаги, эпителиальные клетки толстого кишечника, почек, клетки шейки матки, клетки олигодендроглии в головном мозге [7]. Основные проявления ВИЧ-инфекции связаны с дефицитом Т- и В-звена иммунной системы, недостатком фагоцитов, снижением функции неспецифических факторов защиты.

Мощная антиретровирусная терапия (АРВТ) резко снизила заболеваемость и смертность при ВИЧ-инфекции. Лечение направлено на ингибирование репликации вируса и подавление вирусной нагрузки, а также на восстановление иммунной функции за счет увеличения пула CD4-лимфоцитов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала начи-

нать комбинированную терапию АРВТ как можно раньше после постановки диагноза [8]. Тем не менее помимо своих преимуществ она обладает нейротоксичностью, которая приводит к прогрессирующей потере нейронов у ВИЧ-инфицированных лиц и к психическим расстройствам, например к депрессии, тревоге, расстройствам настроения и т.д. [9]. Поскольку люди, живущие с ВИЧ, нуждаются в пожизненной терапии, они длительное время подвергаются влиянию побочных эффектов и токсичности антиретровирусных (АРВ) препаратов [10]. В связи с этим необходимо уделять больше внимания ментальному здоровью ВИЧ-инфицированных [8].

Цель исследования – изучить влияние АРВТ на психическое состояние больных с положительным ВИЧ-статусом, а также выявить взаимосвязь между наличием психического заболевания и приверженности к АРВТ. Используя ресурсы поисковых систем Google Scholar и PubMed, мы провели литературный обзор научных трудов по запросам «Antiretroviral therapy», «HIV treatment», «Antiretroviral therapy and psychiatric disorders». Для данного обзора мы включали статьи, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базы, по вопросам применения антиретровирусных препаратов в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов, опубликованные с мая 2018 по май 2022 гг.

Антиретровирусная терапия и психическое здоровье

Антиретровирусные препараты относятся к основным четырем классам лекарственных веществ: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTIs), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTIs), ингибиторы протеазы (PiS) и ингибиторы интегразы (Is). Наиболее часто используется схема антиретровирусной терапии, состоящая из двух NRTI и ингибитора интегразы [11].

Вопросы приверженности к АРВТ и распространенности психических расстройств среди инфицированных ВИЧ, остаются предметом

дискуссий среди ученых. Так, в метаанализе о связи психических заболеваний у подростков с ВИЧ и о соблюдении режима антиретровирусной терапии Anthony A. Olashore et al. (2020) [12] приходят к выводу, что имеющиеся данные не позволяют сделать вывод об окончательной связи между психическими расстройствами и приверженностью к АРВТ, что наиболее часто при ВИЧ-инфекции наблюдаются депрессия и тревожное расстройство. Распространенность когнитивных нарушений при ВИЧ-инфекции среди пациентов, принимающих АРВТ, по данным Getachew Yideg Yitbarek и соавт. (2019) [13] является высокой: почти у одной трети участников исследования выявлены когнитивные нарушения. Однако по результатам этого же исследования авторы отмечают, что высокая обнаруживаемая нагрузка РНК ВИЧ-1 в плазме во время АРВТ является важным предиктором когнитивных нарушений, что вызывает необходимость применения противовирусной терапии.

В метаанализе о связи между депрессией и применением антиретровирусной терапии Jun Tao et al. (2018) [14] подчеркивается, что депрессия ассоциируется с отсутствием антиретровирусного лечения у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Выраженность депрессивной симптоматики снижается после начала АРВТ [15]. В литературе имеются данные об отрицательной корреляции умеренной силы между симптомами тревоги и уровнем CD4+-лимфоцитов, а также данные об отрицательной корреляции значительной силы между симптомами депрессии и уровнем CD4+-лимфоцитов [16].

Однако большинство АРВ-препаратов проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают нейротоксичное действие, что может привести к возникновению нейропсихических побочных эффектов [10]. Согласно результатам исследования Velichkovska et al., антиретровирусные препараты способны при длительном применении вызывать повышенную генерацию активных форм кислорода (АФК), что приводит к митохондриальной дисфункции и снижению выработки АТФ через ингибирование комплекса I, которое связано с патогенезом нейродегенеративных заболеваний и старением нервных клеток-предшественников [17,18].

В своем исследовании Tanya Chhibber et al. доказали нейротоксичность АРВТ на основе ее действия на органоиды, выращенные на микрофлюидном чипе в матригеле. Результаты показали значительную потерю дендритов, увеличение сегментации, повреждение нейропила и снижение жизнеспособности обработанных антиретровирусными препаратами кле-

ток. Более выраженные побочные эффекты наблюдались у Эфавиренза (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; NNRTIs) и Долутегравира (ингибиторы интегразы) [9].

Психические расстройства и приверженность к лечению

Психические расстройства у людей, живущих с ВИЧ, могут снижать приверженность к антиретровирусной терапии. Согласно F. Goma et al. из 112 ВИЧ-позитивных лиц, участвующих в исследовании, 58,93% пациентов не придерживаются терапии АРВТ. Кроме того, с помощью шкалы Бека (BDI) были выявлено, что 10,7% пациентов испытывали маргинальную клиническую, 10,7% испытывали депрессию, умеренные уровни депрессии и 2,7% испытывали депрессию тяжелого или очень тяжелого уровней [19].

В результате обзора исследований A. Chakraborty et al., оценивающих факторы, связанные со снижением приверженности к АРВТ, были выявлены проблемы психического здоровья, такие как депрессия, тревога, и употребление алкоголя [20].

По данным Remien R.H. et al., в Соединенных Штатах распространенность ВИЧ значительно выше среди взрослых с серьезными психическими заболеваниями, такими как психотическое расстройство, биполярно-аффективное расстройство, рецидивирующее серьезное депрессивное расстройство, коморбидное расстройство настроения и расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ – от 2 до 6% – по сравнению с населением в целом (0,5%) [21].

Особенно опасно снижение приверженности к лечению у беременных, так как период беременности и послеродовой период приводят к увеличению стресса, депрессии и тревоги у женщин, что вызывает дополнительные стрессоры. В частности, перинатальная депрессия среди американских и кенийских ВИЧ-положительных женщин была обусловлена несистематическим приемом АРВТ, злоупотреблением психоактивными веществами во время беременности и более поздним началом лечения ВИЧ [22]. Исследование Busek A. et al. выявило связь между психическими расстройствами (тревога, деструктивное поведение, расстройства настроения, употребление психоактивных веществ), высокой вирусной нагрузкой и несоблюдением АРВТ у перинатально ВИЧ-инфицированных [23].

Lidya de Vega et al. проанализировали взаимосвязь между скринингом психических расстройств с использованием опросника (GHQ-12) и определением количества CD4-

клеток у людей, живущих с ВИЧ и находящихся на терапии АРВТ. Полученные результаты показали, что более низкое количество CD4 связано с более высоким психологическим стрессом. Эти данные указывают на то, что снижение количества клеток – CD4 увеличит риск симптомов психических расстройств у людей, живущих с ВИЧ [23], что может быть использовано наряду с определением вирусной нагрузки для выявления риска снижения приверженности к АРВТ.

Перспективным подходом к решению проблемы приверженности является разработка препаратов длительного действия, которые в настоящее время могут обеспечить эффективные концентрации в плазме крови в течение 2-х месяцев [25,26].

Заключение

Проблема психических расстройств среди ВИЧ-инфицированных больных осо-

бенно актуальна при назначении лечения данным пациентам. С одной стороны, современные антиретровирусные препараты ассоциированы с увеличением CD4-лимфоцитов в крови и уменьшением признаков тревоги и депрессии среди пациентов, с другой – они обладают нейротоксичностью, которая приводит к прогрессирующей потере нейронов у ВИЧ-инфицированных лиц и в дальнейшем к развитию психических расстройств. Кроме того, коморбидные психические расстройства у больных ВИЧ приводят к снижению приверженности к АРВТ, увеличению РНК-нагрузки вируса и токсическому действию на центральную нервную систему. Продолжение исследований в данной области необходимо для разработки более совершенных антиретровирусных препаратов, не обладающих нейротоксическими побочными эффектами.

Сведения об авторах статьи:

Бикмеева Анжелика Альбертовна – студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lika.bm@mail.ru.

Шайхетдинова Айгуль Радимовна – студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shaykhetdinova@mail.ru.

Максютова Эльвира Наилевна – студент 4-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: maksyutova2000@gmail.com.

Яппаров Рафаэль Галиевич – главный врач ГБУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Кустарная, 18.

Ашуров Зарифжон Шарифович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии, директор Республиканского специализированного научно-практического центра наркологии. Адрес: 100109, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фараби, 2.

Ефремов Илья Сергеевич – ассистент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, младший научный сотрудник института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, заведующий психотерапевтическим отделением № 3 ГБУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» МЗ РБ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: efremovilya102@gmail.com.

Абдрахманова Анастасия Евгеньевна – ординатор второго года обучения кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-стажер ГБУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» Минздрава РБ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: anastasiamosyakova@yandex.ru.

Тимербулатов Ильгиз Фаритович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Асадуллин Азат Раилевич – д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ведущий научный сотрудник института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» Минздрава РБ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: droar@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Питиримова, Л.А. Психические аспекты при ВИЧ-инфекции / Л.А. Питиримова, А.В. Шегай // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье» – 2014. – С. 179-180.
2. Информационный бюллетень. Глобальная статистика по ВИЧ. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (дата обращения: 10.06.2022).
3. Полянский, Д.А. Проблема психических расстройств у ВИЧ-инфицированных больных / Д.А. Полянский, В.В. Калинин // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 4. – С. 135–141.
4. Anxiety and depression among HIV patients of the infectious disease department of Conakry University Hospital in 2018 / A. Camara [et al.] // Epidemiol Infect. – 2020. – Vol. 148. – P. e8.
5. Adeoti, A.O. Prevalence of depression and anxiety disorders in people living with HIV/AIDS in a tertiary hospital in South Western Nigeria / A.O. Adeoti, M.U. Dada, J.O. Fadare // Medical Reports & Case Studies. – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 1-5.
6. Prevalence of depression or depressive symptoms among people living with HIV/AIDS in China: a systematic review and meta-analysis / T. Wang [et al.] // BMC Psychiatry. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 160.
7. Moir, S. Pathogenic mechanisms of HIV disease / S. Moir, T.W. Chun, A.S. Fauci // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. – 2011. Vol. 6. - P. 223-248.
8. Negash, H. Immunological and virological failure in individuals receiving highly active antiretroviral therapy / H. Negash, B. Berhe, M. Welai // Current Perspectives on Viral Disease Outbreaks: Epidemiology, Detection and Control. – IntechOpen. – 2022. – P. 103-118.
9. Chhibber, T. Brain organoid-on-a-chip: model system for predicting cART induced neurotoxicity and neuropsychiatric effects [Электронный ресурс] / T. Chhibber, R.D. Jayant // Supplement: Experimental Biology 2020 Meeting Abstracts. – 2020. – Vol. 34, № S1. URL: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fasebj.2020.34.s1.06772> (дата обращения 10.06.2022).
10. CNS Neurotoxicity of Antiretrovirals / T. Lanman [et al.] // J. Neuroimmune Pharmacol. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 130-143.

11. Chronic nucleoside reverse transcriptase inhibitors disrupt mitochondrial homeostasis and promote premature endothelial senescence / Y.F. Chen [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2019. – Vol. 172, № 2. – P. 445-456.
12. Psychiatric disorders in adolescents living with HIV and association with antiretroviral therapy adherence in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis / A.A. Olashore [et al.] // *AIDS Behav.* – 2021. – Vol. 25, № 6. – P. 1711-1728.
13. Prevalence of cognitive impairment and its predictors among HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy in Jimma University Medical Center, Southwest Ethiopia / G. Yideg Yitbarek [et al.] // *Psychiatry J.* – 2019. – P. 8306823.
14. Tao, J. Association between depression and antiretroviral therapy use among people living with HIV: a meta-analysis / J. Tao, S.H. Vermund, H.Z. Qian // *AIDS Behav.* – 2018. – Vol. 22, № 5. – P. 1542-1550.
15. Improvement in depressive symptoms after antiretroviral therapy initiation in people with HIV in Rakai, Uganda / N. Nakasujja [et al.] // *J. Neurovirol.* – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 519-530.
16. Agus, D.F. Screening of anxiety and depression related CD4 count of people living with HIV/AIDS with anti-retroviral in Medan, Indonesia / D.F. Agus, E. Effendy, V. Camellia // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 7, № 16. – P. 2590-2594.
17. Targeted mitochondrial COQ10 delivery attenuates antiretroviral-drug-induced senescence of neural progenitor cells / M. Velichkovska [et al.] // *Mol. Pharm.* – 2018. – Vol. 16, № 2. – P. 724-736.
18. Bertrand, L. Cerebral vascular toxicity of antiretroviral therapy / L. Bertrand, M. Velichkovska, M. Toborek // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 74-89.
19. Mental health of people living with HIV and adherence to antiretroviral therapy / F. Goma [et al.] // *European Psychiatry.* – 2021. – Vol. 64, № S1. – P. S244-S245.
20. Adherence to antiretroviral therapy among HIV patients in India: a systematic review and meta-analysis. / A. Chakraborty [et al.] // *AIDS Behav.* – 2020. – Vol. 24, № 7. – P. 2130-2148.
21. Mental health and HIV/AIDS: the need for an integrated response / R.H. Remien [et al.] // *AIDS.* – 2019. – Vol. 33, № 9. – P. 1411-1420.
22. Mental health in women living with HIV: the unique and unmet needs / E.M. Waldron [et al.] // *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care.* – 2021. – Vol. 20. – P. 2325958220985665.
23. Psychiatric disorders, antiretroviral medication adherence and viremia in a cohort of perinatally HIV-infected adolescents and young adults / A. Bucek [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2018. – Vol. 37, № 7. – P. 673-677.
24. de Vega, L. Screening of mental disorders related CD4 count of people living with HIV/AIDS with anti-retroviral treatment in Medan, Indonesia / L. de Vega, E. Effendy, V. Camellia // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 7, № 16. – P. 2647-2651.
25. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study / E.T. Overton [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 396, № 10267. – P. 1994-2005.
26. Long-acting drugs and formulations for the treatment and prevention of HIV infection / C. Flexner [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2021. – Vol. 57, № 1. – P. 106220.

REFERENCES

1. Pitirimova L.A., Shegai A.V. Psikhicheskie aspekty pri VICH-infektsii (Mental aspects of HIV infection). Essential issues of HIV-infection: materials of republican scientific & practical conference with international participation. 2014. p. 179-180. (in Russ.).
2. Global HIV & AIDS statistics. Fact sheet. [Electronic resource]. URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (accessed 10.06.2022). (in Russ.).
3. Polyanskii D.A., Kalinin V.V. Mental disorders in HIV-infected patients. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya* (Social and clinical psychiatry). 2010;20(4):135-141. (in Russ.).
4. Camara A. [et al.]. Anxiety and depression among HIV patients of the infectious disease department of Conakry University Hospital in 2018. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e8. (in Engl.). doi: 10.1017/S095026881900222X.
5. Adeoti A.O., Dada M.U., Fadare J.O. Prevalence of depression and anxiety disorders in people living with HIV/AIDS in a tertiary hospital in South Western Nigeria. *Medical Reports & Case Studies.* 2018;3(1):1-5. (in Engl.). doi: 10.4172/2572-5130.1000150.
6. Wang T. [et al.]. Prevalence of depression or depressive symptoms among people living with HIV/AIDS in China: a systematic review and meta-analysis *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):160. (in Engl.). doi: 10.1186/s12888-018-1741-8.
7. Moir S., Chun T.W., Fauci A.S. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2011; 6:223-248. (in Engl.). doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130254.
8. Negash H., Berhe B., Welai M. Immunological and virological failure in individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *Current Perspectives on Viral Disease Outbreaks: Epidemiology, Detection and Control.* IntechOpen; 2022. p. 103-118. (in Engl.). doi: 10.5772/intechopen.98593.
9. Chhibber T., Jayant R.D. Brain organoid-on-a-chip: model system for predicting cART induced neurotoxicity and neuropsychiatric effects [Electronic resource]. Supplement: *Experimental Biology 2020 Meeting Abstracts.* 2020;34(S1). URL: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fasebj.2020.34.s1.06772> (accessed 10.06.2022).
10. Lanman T. [et al.]. CNS Neurotoxicity of Antiretrovirals. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2021;6(1):130-143. (in Engl.). doi: 10.1007/s11481-019-09886-7.
11. Chen Y.F. [et al.]. Chronic nucleoside reverse transcriptase inhibitors disrupt mitochondrial homeostasis and promote premature endothelial senescence. *Toxicol. Sci.* 2019;172(2):445-456. (in Engl.). doi: 10.1093/toxsci/kfz203.
12. Olashore A.A. [et al.]. Psychiatric disorders in adolescents living with HIV and association with antiretroviral therapy adherence in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Behav.* 2021;25(6):1711-1728. (in Engl.). doi: 10.1007/s10461-020-03100-z.
13. Yideg Yitbarek G. [et al.]. Prevalence of cognitive impairment and its predictors among HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy in Jimma University Medical Center, Southwest Ethiopia. *Psychiatry J.* 2019;2019:8306823. (in Engl.). doi: 10.1155/2019/8306823.
14. Tao J., Vermund S.H., Qian H.Z. Association between depression and antiretroviral therapy use among people living with HIV: a meta-analysis. *AIDS Behav.* 2018;22(5):1542-1550. (in Engl.). doi: 10.1007/s10461-017-1776-8.
15. Nakasujja N. [et al.]. Improvement in depressive symptoms after antiretroviral therapy initiation in people with HIV in Rakai, Uganda. *J Neurovirol.* 2021;27(4):519-530. (in Engl.). doi: 10.1007/s13365-020-00920-6.
16. Agus D.F., Effendy E., Camellia V. Screening of anxiety and depression related CD4 count of people living with HIV/AIDS with anti-retroviral in Medan, Indonesia. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019;7(16):2590-2594. (in Engl.). doi: 10.3889/oamjms.2019.396.
17. Velichkovska M. [et al.]. Targeted mitochondrial COQ10 delivery attenuates antiretroviral-drug-induced senescence of neural progenitor cells. *Mol Pharm.* 2019;16(2):724-736. (in Engl.). doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01014.
18. Bertrand L., Velichkovska M., Toborek M. Cerebral vascular toxicity of antiretroviral therapy. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16(1):74-89. (in Engl.). doi: 10.1007/s11481-019-09858-x.
19. Goma F. [et al.]. Mental health of people living with HIV and adherence to antiretroviral therapy. *European Psychiatry.* 2021;64(S1):S244-S245. (in Engl.). doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.656.
20. Chakraborty A. [et al.]. Adherence to antiretroviral therapy among HIV patients in India: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Behav.* 2020;24(7):2130-2148. (in Engl.). doi: 10.1007/s10461-020-02779-4.

21. Remien R.H. [et al.]. Mental health and HIV/AIDS: the need for an integrated response. *AIDS*. 2019;33(9):1411-1420. (in Engl.). doi: 10.1097/QAD.0000000000002227.
22. Waldron E.M. [et al.]. Mental health in women living with HIV: the unique and unmet needs. *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care*. 2021;20:2325958220985665. (in Engl.). doi: 10.1177/2325958220985665.
23. Bucek A. [et al.]. Psychiatric disorders, antiretroviral medication adherence and viremia in a cohort of perinatally HIV-infected adolescents and young adults. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018;37(7):673-677. (in Engl.). doi: 10.1097/INF.0000000000001866.
24. de Vega L., Effendy E., Camellia V. Screening of mental disorders related CD4 count of people living with HIV/AIDS with anti-retroviral treatment in Medan, Indonesia. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019;7(16):2647-2651. (in Engl.). doi: 10.3889/oamjms.2019.818.
25. Overton E.T. [et al.]. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet*. 2021;396(10267):1994-2005. (in Engl.). doi: 10.1016/S0140-6736(20)32666-0.
26. Flexner C. [et al.]. Long-acting drugs and formulations for the treatment and prevention of HIV infection. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2021;57(1):106220. (in Engl.). doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106220.

УДК 616.13-004.6-092:616.153.915-008.61

© М.Н. Калинин, Е.В. Немытышева, М.В. Черноруцкий, 2022

М.Н. Калинин, Е.В. Немытышева, М.В. Черноруцкий
ПАТООАУТОКИНЕЗ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Тверь

Воздействие разнообразных патогенных факторов на организм человека ведет к формированию болезни. Однажды запущенный механизм развития болезни, как правило, продолжает оказывать свое разрушительное влияние даже после прекращения воздействия причинного фактора. Механизм самоподдержания патологического процесса является одним из ключевых принципов патогенеза. Одной из актуальнейших проблем медицины остается атеросклероз как основа болезней, обуславливающих наибольшую летальность. Изучение патофизиологических основ атерогенеза будет способствовать повышению эффективности диагностики, лечения и профилактики этого заболевания.

Проведенное исследование продемонстрировало, что еще в прошлом столетии ведущие патофизиологи обращали внимание на необходимость изучения механизмов самоподдержания. Современные методы изучения патогенеза атеросклероза позволили по-новому подойти к вопросам патоаутокисеза атерогенных нарушений метаболизма. Немаловажным звеном в процессе самоподдержания атерогенеза являются структурные изменения организации эндогенной воды. Дальнейшее изучение патоаутокисезных механизмов атеросклероза на молекулярно-генетическом уровне представляется перспективным и актуальным.

Ключевые слова: атеросклероз, патоаутокисез, самоподдержание, атерогенная гиперлипидемия.

M.N. Kalinkin, E.V. Nemytysheva, M.V. Chernorutsky
PATHOAUTOKINESIS OF ATHEROGENIC METABOLIC DISORDERS

The impact of various pathogenic factors on the human body leads to the formation of a disease. Once the mechanism of the development of the disease is launched, as a rule, it continues to exert its destructive influence even after the cessation of the influence of the causative factor. The mechanism of self-maintenance of the pathological process is one of the key principles of pathogenesis. One of the most pressing problems in medicine is atherosclerosis as the basis of diseases that cause the greatest lethality. The study of the pathophysiological basis of atherogenesis will contribute to an increase in the efficiency of diagnosis, treatment and prevention of atherosclerosis.

The carried out analysis of literary sources has demonstrated that even in the last century, leading pathophysiologicalists paid attention to the need to study the mechanisms of self-maintenance. Modern methods of studying the pathogenesis of atherosclerosis made it possible to approach the issues of pathoautokineses of atherogenic metabolic disorders in a new way. It has also been shown that structural changes in the organization of endogenous water are an important link in the process of self-maintenance of atherogenesis. Further study of the pathoautokinetic mechanisms of atherosclerosis at the molecular genetic level seems promising and urgent.

Key words: atherosclerosis, pathoautokineses, self-maintenance, atherogenic hyperlipidemia.

Возникновение и развитие патологической физиологии было обусловлено необходимостью в медицинском мире концентрированного выявления и последующего изучения общих закономерностей развития болезней и патологических процессов. Естественная эволюция решаемых задач данной фундаментальной науки, происходившая под влиянием практической медицины, неоднократно корректировала приоритетность ее научных направлений. Так, без сомнения, в настоящее время речь идет о раскрытии патофизиологических основ типовых патологических процессов, понимание которых будет способ-

ствовать повышению эффективности лечения, профилактики и реабилитации наиболее распространенных заболеваний, таких как атеросклеротическое поражение сосудов. И, конечно же, здесь речь не может не идти о патоаутокисезе патологических изменений как фундаментальном принципе патогенеза.

Цель исследования – анализ литературных данных о механизмах самоподдержания атерогенных нарушений метаболизма в патогенезе атеросклероза.

Считаем важным и обязательным отметить, что наиболее содержательное с точки зрения общей патологии определение па-

тоаутокинезу было дано выдающимися деятелями отечественной науки [1-5]. Укажем только на двух из них. Так, по мнению И.В. Давыдовского, «нет самодавливающих внешних этиологических факторов, и для возникновения болезни решающее значение имеют эндогенные процессы» [3]. А уже значительно позднее Г.Н. Крыжановский писал: «самоповреждение не представляет собой развитие патологического процесса, оно играет роль причины и обязательного условия этого развития. Развитие же осуществляется собственными эндогенными механизмами поврежденных структур» [5].

Ссылки на мнение крупнейших ученых прошлого столетия приводятся исключительно с одной целью. А именно, показать, что уже в период их деятельности было достаточно четко сформулировано представление о необходимости изучения конкретных механизмов самоподдержания патологических процессов. При этом научные успехи в этой области патофизиологии были важны не только для фундаментальной науки, но и для практической медицины, особенно в области превентивной кардиологии. Действительно, «патоаутокинетический след» достаточно отчетливо прослеживается в кардиологической практике. В частности, хорошо известен факт, что с помощью строгой диеты у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) или у лиц с гиперлиппротеидемией (ГЛП) можно снизить уровень холестерина (ХС) в крови в среднем всего лишь на 10%, что явно недостаточно для того, чтобы радикально повлиять на течение атеросклероза. При этом стоит лишь пациенту даже на короткое время прекратить рекомендованную диету, как уровень ХС в сыворотке крови возвращается к исходным величинам [6]. Или другой пример, известно, что с помощью медикаментозной терапии можно снизить сывороточную концентрацию ХС до 60% и далее длительно поддерживать ее на достигнутом уровне. Это позволяет остановить прогрессирование атеросклероза и даже добиться его определенного регресса. Однако даже кратковременное прекращение лекарственного воздействия возвращает характер липидного метаболизма на прежний уровень [7].

Существование патоаутокинетического элемента в патогенезе атерогенных нарушений липидного метаболизма находило достаточное подтверждение в отечественной и зарубежной литературе. В то же время данный вывод в большинстве случаев опирался на результаты исследований, которые косвенно

указывали на самоподдерживающий механизм расстройств обмена липидов в условиях развития атеросклероза и его осложнений. Однако в своей совокупности они позволили определить ряд патогенетических направлений, анализ патофизиологической сущности которых свидетельствовал об их вовлеченности в механизмы самоподдержания атерогенных нарушений липидного метаболизма. Получено достаточное количество научных доказательств непосредственного влияния возникающих вследствие различных экзогенных причин гиперлиппротеидемии (ГЛП) и гиперхолестеринемии (ГХС) на анаболическую и катаболическую фазы липидного обмена. В условиях атерогенеза это проявляется замедлением элиминации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) из сыворотки крови, в частности, за счет снижения скорости катаболизма их белкового компонента [8-10]. Механизм поддержания данных атерогенных нарушений обмена веществ связывается со снижением холестеринвыделительной функции печени и супрессией продукции печеночных рецепторов к ЛПНП, возникающими при развитии ГХС [11-13]. В условиях атерогенеза катаболическая фаза липидного метаболизма под влиянием атерогенной ГЛП нарушается, вследствие выраженного уменьшения липолитической активности клеток стенки аорты и миокарда [14-15].

Результаты других исследовательских работ позволяют со всей очевидностью высказать мнение, что моделирование липидной нагрузки приводит не только к замедлению катаболизма, но и усилению синтеза и секреции печенью липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [16,17]. В связи с этим утверждается, что уровень печеночного ХС является фактором, лимитирующим скорость секреции гепатоцитами ЛПОНП [18]. Естественно, ценен и факт доказательства стимуляции синтеза ХС в печени с нарастающей концентрацией плазменных триглицеридов (ТГ) [19].

Разработка нескольких вариантов моделирования патоаутокинеза атерогенных обменных расстройств позволила создать условия для получения уже прямых доказательств существования самоподдержания нарушенного при атерогенезе метаболизма [20-23, 25]. В суммарном и принципиальном выражении результаты этой серии научно-исследовательских работ выглядят следующим образом. Во-первых, установлен факт значительного фактического превышения нарастания в крови подопытных кроликов

суммарного содержания ЛПОНП, ЛПНП и ХС по сравнению с ожидаемыми расчетными значениями, величина которых определялась на основе известных количеств многократно вводившихся внутривенно гомологичных атерогенных апо В-содержащих ЛП [20]. Во-вторых, выявленные после завершения длительного или однократного парентерального введения кроликам суммарной фракции атерогенных ЛП сроки нормализации липидного состава крови также значительно превышали расчетные показатели [21]. При этом даже отмена липидной нагрузки не приводила к остановке накопления ХС в печени подопытных животных [22]. Отсутствие наблюдаемого в клинике восстановления липидных обменных расстройств после устранения ГХС путем гемосорбции, по-видимому, подтверждает выводы, полученные экспериментальным путем [23]. В-третьих, удалось в условиях атерогенеза доказать и существование патоаутокинетических механизмов нарушения липидного состава миокарда [24,25]. При этом степень обменных расстройств в миокардиоцитах достаточно патофизиологически значительна и характеризуется нарастанием содержания фосфолипидов, свободного и эстерифицированного холестерина, триглицеридов и свободных жирных кислот [25]. В то же время хорошо известно, что липидоз миокарда в сочетании с всегда имеющей место в данных условиях гипоксией миокардиальных клеток создает метаболические предпосылки развития «мембранной катастрофы» с исходом в электрическую нестабильность сердца.

Авторы обзора обращают внимание на то, что приведенная ими выше литература достаточно часто датируется преимущественно последними годами прошлого столетия. Данное уточнение является абсолютно неслучайным. Именно в этот период времени было проведено максимальное количество экспериментальных исследований, результаты которых позволили сформулировать принципиально неоспоримую до сих пор концепцию механизма самоподдержания атерогенных нарушений липидного метаболизма при развитии атеросклеротического поражения сосудов. В концентрированном выражении патоаутокинетическую цепочку стабилизации и прогрессирования атерогенной дислипидопротеидемии (ДЛП) у человека можно представить как последовательность следующих друг за другом стадий. Сначала экзогенное поступление избыточного количества липидов приводит к их накоплению в плазме крови. Это в свою очередь сопровождается снижением ак-

тивности ферментативных систем, осуществляющих элиминацию атерогенных ЛП из сосудистого русла, что способствует дальнейшему нарастанию их плазменной концентрации. Развитие атерогенной ДЛП сопровождается накоплением ХС и других липидных фракций в гепатоцитах и выключением функционирования ЛПНП-рецепторов этих клеток. Также при этой ситуации, часто именуемой атерогенной, клетки печени захватывают сывороточные ЛПНП нерцепторным путем, а избыток липидов и ХС выводят в кровоток в составе ЛПОНП, способствуя тем самым поддержанию формирования и развития атерогенной ДЛП. Атерогенная ГЛП включает механизмы нарушения липидного обмена миокарда, некоторые из которых функционируют в дальнейшем независимо от фактора их инициировавшего.

Приведенные нами выше аналитические выводы могут в полной мере служить теоретическим обоснованием важнейшего для общественного здоровья и здравоохранения тезиса о том, что характер питания грудного ребенка оказывает существенное влияние на формирование «метаболической карты» человека во все последующие годы его жизни [26].

Современный этап развития теоретической медицинской науки характеризуется реализацией новых проводимых на молекулярном уровне направлений изучения патофизиологического содержания типовых патологических процессов, лежащих, в частности, и в основе возникновения и развития атеросклероза. Именно поэтому столь патофизиологически значимы сведения о том, что формирование метаболических нарушений в условиях атерогенеза может быть обусловлено структурными и физико-химическими изменениями состояния эндогенной воды [27], что и приводит к модификации конкретной биологической направленности ее влияния [28].

Известно, что биологические жидкости в организме человека примерно на 90% состоят из воды. При этом водная среда является не только просто растворителем для биологических молекул неорганических и органических веществ, но и оказывает существенное регуляторное воздействие на процессы функционирования ферментных систем, мембранных структур и, естественно, клетки в целом [29,30]. Эндогенная вода оказывается тем звеном, через которое развивается каскад цепных метаболических реакций, с большой долей вероятности играющих важную роль в общей патологической физиологии сердечно-сосудистой системы.

В связи с возникшей научно-исследовательской потребностью изучения роли эндогенной воды в развитии заболеваний человека был разработан способ многократной регистрации измеряемых коэффициентов поглощения инфракрасного излучения биологическими образцами в короткие временные по срокам интервалы [31]. Именно использование данного метода дисперсного анализа позволило сделать ряд выводов об участии изменения физико-химических свойств эндогенной воды в развитии атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений.

Так, воспроизведение у кроликов экспериментальной атерогенной ГЛП IV типа вызывает изменение коэффициентов пропускания инфракрасного излучения водным компонентом крови и миокарда в диапазонах, характеризующих деформационные колебания ОН – групп. В отличие от крови и миокарда, изменение инфракрасных спектров водного компонента гипоталамуса и гиппокампа в этих условиях происходит в диапазоне показателей валентных колебаний ОН – групп [32]. Действие факторов риска наступления внезапной смерти от острой сердечной недостаточности также изменяет показатели инфракрасного спектра крови, миокарда и центральной нервной системы [33].

Убедительные доказательства участия изменения структурной организации воды в

механизме длительного и прогрессирующего развития атеросклеротического поражения сосудов были получены в нашей лаборатории. Было показано, что развитие у кроликов экспериментальной атерогенной ГЛП сопровождается изменением величин инфракрасного спектра подопытных животных. Однако самое главное заключается в том, что эти нарушения инфракрасного спектра крови сохраняются после устранения ГЛП и нормализации липидного спектра крови у животных, что наблюдается в среднем через 6 месяцев после завершения парентеральной липидной нагрузки кроликам [34]. Результаты данного исследования позволяют рассматривать патологическую модификацию структурной организации эндогенной воды как молекулярную основу самоподдержания обменных процессов в условиях атерогенеза.

Таким образом, существование самоподдержания атерогенных нарушений липидного метаболизма, возникающих и развивающихся в процессе атерогенеза, является научным фактом, не вызывающим сомнения. Безусловно, базовую основу патофизиологии составляют молекулярно-генетические изменения. Их подробная характеристика и является следующим этапом изучения самоподдержания обменных нарушений в условиях развития атеросклероза и его осложнений.

Сведения об авторах статьи:

Калинкин Михаил Николаевич – д.м.н., профессор, завкафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4.

Немытышева Елена Викторовна – старший преподаватель кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4. E-mail: alenavn70@mail.ru.

Черноруцкий Михаил Витальевич – ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4. E-mail: michail1911@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдовский, И.В. Общая патология человека / И.В. Давыдовский. – М.: Медицина, 1969. – 611 с.
2. Беспалько, И.Г. Болезнь как вид системы / И.Г. Беспалько // Вестник АМН СССР. – 1978. – № 4. – С. 20-25.
3. Давыдовский, И.В. Патологическая анатомия и патогенез важнейших заболеваний человека. Ч.1. Инфекционные болезни / И.В. Давыдовский. – М.: Медгиз, 1933. – 294 с.
4. Давыдовский, И.В. Причина проблемности в медицине (этиология) / И.В. Давыдовский. – М.: Медицина, 1962. – 175 с.
5. Крыжановский Г.Н. Основы общей патофизиологии / Г.Н. Крыжановский. – М.: МИА, 2011. – 252 с.
6. Калинкин, М.Н. О патофизиологии гиперлипидемии и его клиническом значении / М.Н. Калинкин, В.С. Волков // CardioСоматика. – 2013. – № 4. – С.13-16.
7. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on Clinical Practice Guidelines / D.K. Arnett [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 73, № 24. – P. 285-350.
8. Corraze, G. Dietary restriction amplifies the metabolic disturbances of very-low-density lipoproteins in cholesterol-fed rabbits / G. Corraze, Ch. Lacombe, M. Nibbelink // Biochim. et Biophys. – 1987. – Vol. 919, № 2. – P. 164-170.
9. Portman, O.W. Metabolism of native and acetylated low density lipoproteins in squirrel monkeys with emphasis on aortas with varying severities of atherosclerosis / O.W. Portman, J.P. O'Malley, M. Alexander // Atherosclerosis. – 1987. – Vol. 66, № 3. – P. 227-235.
10. Effects of intravenous phospholipid on low density lipoprotein turnover in man / G.R. Thompson [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 1976. – Vol. 3, № 3. – P. 241-248.
11. Лившиц, И.Б. Метаболизм холестерина-C14 в организме кроликов с экспериментальным атеросклерозом / И.Б. Лившиц // Регуляторно-приспособительные механизмы в норме и патологии. – Л., ЛенГИДУВ. – 1982. – С. 66-69.
12. Goldstein, J.L. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from animal counterpart of familial hypercholesterolemia / J.L. Goldstein, T. Kita, M.S. Brown // New England J. of Med. – 1983. – Vol. 309, № 5. – P. 288-296.
13. Хандакер, А.Х. Современные представления о патогенезе семейной гиперхолестеринемии / А.Х. Хандакер, Х.А. Курданов // Кардиология. – 1988. – Т. 28, № 5. – С. 123-128.
14. Friedman, G. Lipoprotein lipase of cultured mesenchymal rat heart cells. Modulation of enzyme activity by VLDL added to the culture medium / G. Friedman, O. Stein, Y. Stein // Biochim. et Biophys. Acta. – 1979. – Vol. 573, № 3. – P. 521-534.
15. Veränderungen der Serumlipidfraktionen und des Serumfettsäuremusters während der Infusion von 4 verschiedenen Fettemulsionen / F. Asskali [et al.] // Ernähr.-Forsch. Und Prax. – 1982. – Vol. 9, № 5. – P. 219-220.

16. Hepatic metabolism and secretion of a cholesterol-enriched lipoprotein fraction / B.C. Stone [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 1987. – Vol. 28, № 2. – P. 162-172.
17. Fu-gong, Yu. Effects of insulin, cell serum very low density lipoprotein and high density lipoprotein on lipoprotein synthesis and secretion by cultured hepatocytes of cell (*Angulla Japonica*) / Yu Fu-gong, S. Ando, S. Hayashi // *Compar. Biochem. and Physiol.* – 1992. – Vol. 101, № 3. – P. 333-339.
18. Salam, W.H. Relation of hepatic cholesterol biosynthesis by fatty acids: effect of feeding olive oil on cytoplasmic acetoacetyl-coenzyme A beta-hydroxy-beta-methylglutaryl – CoA synthase and acetoacetyl-coenzyme A ligase / W.H. Salam, L.M. Cagen., M. Heimberg // *Biochem. and biophys. rec. commun.* – 1988. – Vol. 153, № 1. – P. 422-427.
19. Sodhi, H.S. Synthesis of cholesterol in hypercholesterolemia and its relationship to plasma cholesterol / H.S. Sodhi, B.J. Kudchodkar // *Metabolism.* – 1973. – Vol. 22, № 7. – P. 895-912.
20. Калинин, М.Н. Влияние длительного введения атерогенных фракций липопротеидов на липидограмму крови и миокарда кроликов / М.Н. Калинин, Д.И. Бельченко // *Вопросы медицинской химии.* – 1978. – Т. 24, № 2. – С. 147-151.
21. Калинин, М.Н. Влияние липидной нагрузки на возникновение и продолжительность гиперлипидемии / М.Н. Калинин, Д.И. Бельченко, В.С. Челноков // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 1986. – №5. – С. 3-5.
22. Adams, C.W. No regression of atheroma over one year in rabbits previously a cholesterol-enriched diet / C.W. Adams, R.S. Morgan, O.V. Baylles // *Atherosclerosis.* – 1973. – Vol. 18, № 3. – С. 429-444.
23. Ястребов Г.Н. Особенности липидного состава плазмы крови у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1990. – 24 с.
24. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
25. Калинин, М.Н. Роль патоаутокинетического элемента в патогенезе нарушений липидного состава миокарда, индуцированных экспериментальной атерогенной дислипидемией / М.Н. Калинин // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 1991. – № 5. – С. 14-17.
26. Клиорин А.И. Атеросклероз в детском возрасте / А.И. Клиорин. – Л.: Медицина, 1981. – 191 с.
27. Роль иммунологических и метаболических изменений в иницировании воспалительного процесса в раннюю стадию экспериментального атерогенеза / Е.В. Немытышева [и др.] // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 111-114.
28. Бутавин, Н.Ю. Влияние эндо- и экзогенных факторов на инфракрасный спектр сыворотки крови подростков: автореф. дисс. канд. мед. наук. – Тверь, 2014. – 23 с.
29. Зубарева, Г.М. Анализ состояния биологических систем с помощью ИК спектроскопии: дисс. ... д-ра биол. наук. – Тверь, 2005. – 257 с.
30. Угаров Г.С. Гипобиология / Г.С. Угаров. – М.: Издательский дом Академии естествознания, 2019. – 227 с.
31. Патент РФ на изобретение № 2137126, 19.10.1999. Способ исследования биологических жидкостей и устройство для его осуществления / Каргаполов А.В., Плигин А.М., Зубарева Г.М., Шматов Г.П.
32. Немытышева, Е.В. Изучение теории патоаутокинетики на лабораторных животных при экспериментальной гиперлипидемии / Е.В. Немытышева, Н.Е. Щеглова, М.Н. Калинин // *Научный вестник Башкортостана.* – 2014. – Т. 9, № 5. – С. 146-149.
33. Заварин В.В. Изменения показателей инфракрасного спектра тканей при внезапной сердечной смерти и действии факторов риска ее наступления: дисс. ... канд. мед. наук. – Тверь, – 2001. – 97 с.
34. Экспериментальное моделирование патоаутокинетики атерогенных метаболических расстройств / М.Н. Калинин [и др.] // *Верхневолжский медицинский журнал.* – 2020. – № 2. – С. 29-33.

REFERENCES

1. Davydovskii I.V. *Obshchaya patologiya cheloveka (General Human Pathology)*. Moscow: Meditsina; 1969. 611 p. (in Russ.).
2. Bepal'ko I.G. *Bolezn' kak vid sistemy (Disease as a kind of system)*. Vestnik AMN SSSR (Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences). 1978;(4):20-25. (in Russ.).
3. Davydovskii I.V. *Patologicheskaya anatomiya i patogenez vazhneishikh zabolevanii cheloveka. Chast' 1. Infektsionnye bolezni (Pathological anatomy and pathogenesis of the most important human diseases. Part 1. Infectious diseases)*. Moscow, Leningrad: Medgiz; 1933. 294 p. (in Russ.).
4. Davydovskii I.V. *Prichina problemnosti v meditsine (etiologiya) (The cause of the problem in medicine (etiology))*. Moscow: Meditsina; 1962. 175 p. (in Russ.).
5. Kryzhanovskii G.N. *Osnovy obshchei patofiziologii (Fundamentals of General Pathophysiology)*. Moscow: MIA; 2011. 252 p. (in Russ.).
6. Kalinkin M.N., Volkov V.S. *O patoautokineze giperlipoproteinemii i ego klinicheskom znachenii (On the pathoautokinesis of hyperlipoproteinemia and its clinical significance)*. CardioSomatika. 2013;(4):13-16. (in Russ.).
7. Arnett D.K. [et al.]. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(24):285-350. (in Engl.).
8. Corraze G., Lacombe Ch., Nibbelink M. *Dietary restriction amplifies the metabolic disturbances of very-low-density lipoproteins in cholesterol-fed rabbits*. Biochim. et Biophys. 1987;919(2):164-170. (in Engl.).
9. Portman O.W., O'Malley J.P., Alexander M. *Metabolism of native and acetylated low density lipoproteins in squirrel monkeys with emphasis on aortas with varying severities of atherosclerosis*. Atherosclerosis. 1987;66(3):227-235. (in Engl.).
10. Thompson G.R. [et al.]. *Effects of intravenous phospholipid on low density lipoprotein turnover in man*. Eur. J. Clin. Invest. 1976;3(3):241-248. (in Engl.).
11. Livshits I.B. *Metabolizm kholesterina-S14 v organizme krolikov s ehksperimental'nym aterosklerozom (Cholesterol-C14 metabolism in the organism of rabbits with experimental atherosclerosis)*. Regulyatorno-prisposobitel'nye mekhanizmy v norme i patologii (Regulatory-adaptive mechanisms in health and disease). Leningrad; 1982:66-69. (in Russ.).
12. Goldstein J.L., Kita T., Brown M.S. *Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from animal counterpart of familial hypercholesterolemia*. New England J. of Med. 1983;309(5):288-296. (in Engl.).
13. Khandaker A.Kh., Kurdanov Kh.A. *Sovremennye predstavleniya o patogeneze semeinoi giperkholesterinemii (Modern views on the pathogenesis of familial hypercholesterolemia)*. Kardiologiya (Cardiology). 1988;28(5):123-128. (in Russ.).
14. Friedman, G., Stein O., Stein Y. *Lipoprotein lipase of cultured mesenchymal rat heart cells. Modulation of enzyme activity by VLDL added to the culture medium*. Biochim. et biophys. acta. 1979;573(3):521-534. (in Engl.) doi: 10.1016/0005-2760(79)90226-1.
15. Askali F. [et al.]. *Veränderungen der Serumlipidfraktionen und des Serumfettsäuremusters während der Infusion von 4 verschiedenen Fettemulsionen*. Ernähr.-Forsch. Und Prax. 1982;9(5):219-220. (in German).
16. Stone B.C. [et al.]. *Hepatic metabolism and secretion of a cholesterol-enriched lipoprotein fraction*. *J. Lipid. Res.* 1987;28(2):162-172. (in Engl.).
17. Fu-gong Yu, Ando S., Hayashi S. *Effects of insulin, cell serum very low density lipoprotein and high density lipoprotein on lipoprotein synthesis and secretion by cultured hepatocytes of cell (Angulla Japonica)*. *Compar. Biochem. and Physiol.* 1992;101(3):333-339. (in Engl.). doi:10.1016/0305-0491(92)90009-G.

18. Salam W.H., Cagen L.M., Heimberg M. Relation of hepatic cholesterol biosynthesis by fatty acids: effect of feeding olive oil on cytoplasmic acetoacetyl-coenzyme A beta-hydroxy-beta-methylglutaryl – CoA synthase and acetoacetyl-coenzyme A ligase. *Biochem. and biophys. rec. commun.* 1988;153(1):422-427. (in Engl.).
19. Sodhi H.S., Kudchodkar B.J. Synthesis of cholesterol in hypercholesterolemia and its relationship to plasma cholesterol. *Metabolism.* 1973;22(7):895-912. (in Engl.).
20. Kalinkin M.N., Bel'chenko D.I. Vliyanie dlitel'nogo vvedeniya aterogennykh fraktsii lipoproteidov na lipidogrammu krovi i miokarda krol'kov (The effect of long-term administration of atherogenic lipoprotein fractions on the lipid profile of the blood and myocardium of rabbits). *Voprosy meditsinskoi khimii (Issues of medicinal chemistry).* 1978;24(2):147-151. (in Russ.).
21. Kalinkin M.N., Bel'chenko D.I., Chelnokov V.S. Vliyanie lipidnoi nagruzki na vzniknovenie i prodolzhitel'nost' giperlipoproteidemii (Influence of lipid load on the occurrence and duration of hyperlipoproteinemia). *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya (Pathological physiology and experimental therapy).* 1986;(5):3-5. (in Russ.).
22. Adams C.W., Morgan R.S., Baylles O.B. No regression of atheroma over one year in rabbits previously a cholesterol-enriched diet. *Atherosclerosis.* 1973;18(3):429-444. (in Engl.).
23. Yastrebov G.N. Osobennosti lipidnogo sostava plazmy krovi u bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa s soputstvuyushchim obliteriruyushchim aterosklerozom arterii nizhnikh konechnostei (Features of the lipid composition of blood plasma in patients with ischemic heart disease with concomitant obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities): dissertation abstract for the degree of candidate of medical sciences. Moscow; 1990. 24 p. (in Russ.).
24. Vladimirov Yu.A., Archakov A.I. Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranah (Lipid peroxidation in biological membranes). Moscow: Nauka; 1972. 252 p. (in Russ.).
25. Kalinkin M.N. Rol' patoautokineticheskogo elementa v patogeneze narushenij lipidnogo sostava miokarda, inducirovannykh eksperimental'noj aterogennoj dislipoproteinemiej (The role of the pathoautokinetic element in the pathogenesis of myocardial lipid composition disorders induced by experimental atherogenic dyslipoproteinemia). *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya (Pathological physiology and experimental therapy).* 1991;(5):14-17. (in Russ.).
26. Klierin A.I. Ateroskleroz v detskom vozraste (Atherosclerosis in childhood). Leningrad: Medicina; 1981. 191 p. (in Russ.).
27. Nemytysheva E.V. [et al.]. Rol' immunologicheskikh i metabolicheskikh izmenenij v iniciirovanii vospalitel'nogo processa v rannuyu stadiyu eksperimental'nogo aterogeneza (The role of immunological and metabolic changes in the initiation of the inflammatory process in the early stage of experimental atherogenesis). *Fundamental Research.* 2013;5(1):111-114. (in Russ.).
28. Butavin N.Yu. Vliyanie endo- i ekzogennykh faktorov na infrakrasnyj spektr syvorotki krovi podrostkov (Influence of endo- and exogenous factors on the infrared spectrum of adolescent blood serum): dissertation abstract for the degree of candidate of medical sciences. Tver'; 2014. 23 p. (in Russ.).
29. Zubareva G.M. Analiz sostoyaniya biologicheskikh sistem s pomoshch'yu IK spektrometrii (Analysis of the state of biological systems using IR spectrometry): dissertation abstract for the degree of Doctor of Biological Sciences. Tver'; 2005. 257 p. (in Russ.).
30. Ugarov G.S. Gipobiologiya (Hypobiology). Moscow: Izdatel'skij dom Akademii Estestvoznaniya; 2019. 227 p. (in Russ.).
31. Kargapolov A.V., Pligin A.M., Zubareva G.M., Shmatov G.P. Patent of the Russian Federation for an invention № 2137126, 19.10.1999. Sposob issledovaniya biologicheskikh zhidkosti i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya. (Method for the study of biological fluids and a device for its implementation). (in Russ.).
32. Nemytysheva E.V., Shcheglova N.E., Kalinkin M.N. Izuchenie teorii patoautokineza na laboratornykh zhivotnykh pri ehksperimental'noi giperlipidemii (Study of the theory of pathoautokinesis in laboratory animals with experimental hyperlipidemia). *Nauchnyi vestnik Bashkortostana.* 2014;9(5):146-149. (in Russ.).
33. Zavarin V.V. Izmeneniya pokazatelei infrakrasnogo spektra tkanei pri vnezapnoi serdechnoi smerti i deistvii faktorov riska ee nastupleniya (Changes in the parameters of the infrared spectrum of tissues during sudden cardiac death and the action of risk factors for its onset): dissertation abstract for the degree of candidate of medical sciences. Tver'; 2001. 97 p. (in Russ.).
34. Kalinkin M.N. [et al.]. Ehksperimental'noe modelirovanie patoautokineza aterogennykh metabolicheskikh rasstroistv (Experimental modeling of the pathoautokinesis of atherogenic metabolic disorders). *Verkhnevolzhskii meditsinskii zhurnal.* 2020;(2):29-33. (in Russ.).

ЮБИЛЕЙ

ВИЛЬ МАМИЛОВИЧ ТИМЕРБУЛАТОВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



19 мая 2022 года исполнилось 70 лет выдающемуся ученому, педагогу, организатору здравоохранения, врачу – хирургу, члену-корреспонденту РАН, действительному члену АН Республики Башкортостан, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России» Вилю Мамиловичу Тимербулатову.

Виль Мамилович Тимербулатов родился 19 мая 1952 г. в с. Ишеево Ишимбайского района Башкирской АССР.

После окончания в 1975 году Башкирского государственного медицинского института и интернатуры в 1976-1979 гг. работал хирургом в Благовещенской ЦРБ Башкирской АССР. В 1979-1981 гг. обучался в клинической ординатуре по хирургии, после окончания которой работал в ГКБ №8 г. Уфы. В 1982 году он стал ассистентом кафедры хирургических болезней №2 Башкирского государственного медицинского университета, с 1985 года – заведующим вновь организованного курса хирургии ФУВ при кафедре факультетской хирургии, который в 1989 году был переименован и стал самостоятельной кафедрой хирургических болезней ФУВ, которую он возглавил.

В 1983 году В.М. Тимербулатов защитил кандидатскую диссертацию на тему «Диагностика и лечение дивертикулеза толстой кишки и его осложнений» (научный руководитель – заведующий кафедрой хирургических болезней №2, доктор медицинских наук, профессор В.Г. Сахаутдинов), в 1989 году – докторскую на тему «Оптимизация методов диагностики, комплексного лечения и медицинской реабилитации больных острым парапроктитом» (научные консультанты – директор Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, академик АМН СССР В.Д. Федоров и заведующий кафедрой факультетской хирургии БГМИ, доктор медицинских наук, профессор В.Г. Сахаутдинов), в 1991 г. получил звание профессора.

Профессор В.М. Тимербулатов много сил вкладывает в решение наиболее актуальных вопросов здравоохранения Башкортостана и России. Будучи главным хирургом минздрава Башкортостана в 1991-1994 гг. был инициатором открытия в республике центров трансплантологии и кардиохирургии, в которых сегодня успешно выполняются трансплантации почек, печени и сердца, а также Республиканский центр малоинвазивной хирургии. Им создана научная школа колопроктологов. В 1993 году при вновь построенной больнице скорой медицинской помощи г. Уфы он организовал многопрофильную хирургическую клинику на 820 коек. С 1991 года является бессменным президентом Республиканского отделения Российского общества хирургов, где выступают и делятся опытом не только ведущие хирурги республики, но и хирурги из различных регионов России, стран СНГ, Китая и Европы. С 2015 года Виль Мамилович – главный колопроктолог Приволжского Федерального округа, член экспертного совета минздрава, член проблемной комиссии РАН «Колопроктология», главный редактор журнала «Медицинский вестник Башкортостана» и член редколлегии ряда медицинских журналов России.

Высокие организаторские способности профессор В.М. Тимербулатов проявил в период работы ректором Башкирского государственного медицинского института в 1991-1995 гг. и переименованного в университет – в 1996-2011 гг. За этот период были построены здания фармакологического факультета, учебно-спортивного корпуса, а также жилой комплекс для сотрудников университета. За время его работы ректором во всех учебных корпусах был произведен капитальный ремонт с реконструкцией. Медицинский университет при нем открыл собственную многопрофильную клинику на 940 коек и стоматологическую поликлинику, создал 5 диссертационных советов по защите докторских и кандидатских диссертаций по 15 специальностям. На них защищено более 1600 диссертационных работ, в том числе 242 докторские. Профессор В.М. Тимербулатов с 1995 года является председателем Совета по защите диссертаций на соискание ученых степеней по специальностям «Хирургия», «Детская хи-

рургия», «Анатомия человека». Башкирский государственный медицинский университет в эти годы занимал 4-5 места в рейтинге медицинских вузов в Российской Федерации и 3-и -4-е места по остепененности преподавателей.

В 2008 году научная школа под руководством В.М. Тимербулатова стала победителем гранта президента Российской Федерации по поддержке ведущих научных школ по проблеме разработки новых миниинвазивных технологий.

Им подготовлены 29 докторов и 76 кандидатов медицинских наук. В 2005 году В.М. Тимербулатов избран членом-корреспондентом РАМН, в 2014 году – членом-корреспондентом РАН, в 2009 году – академиком АН Республики Башкортостан.

Основные научные интересы В.М. Тимербулатова в области хирургии желудочно-кишечного тракта. Им внесен значительный вклад в разработку новых методов диагностики, комплексной терапии и реабилитации больных острым парапроктитом, существенно повысивших эффективность диагностики и лечения этого тяжелого и распространенного заболевания. Разработанная им новая классификация острого парапроктита и основанная на ней дифференцированная хирургическая тактика позволяют выбрать адекватный объем и метод радикальной операции и определить комплекс восстановительных мероприятий в послеоперационном периоде (Парапроктит, 1998). Им разработаны новые диагностическая и лечебно-тактическая программы по острой кишечной непроходимости, которые вошли в редакцию «Национальные клинические рекомендации» (Толстокишечная непроходимость, 1999). Научные разработки профессора В.М. Тимербулатова и сформулированные концепции по патогенезу дивертикулеза ободочной кишки дают возможность применять новые варианты щадящих операций при данной патологии (Дивертикулярная болезнь, 2016). Весомый вклад внесен им в проблему диагностики и лечения спаечной болезни брюшины: установлены функциональные взаимосвязи различных отделов кишечника, вовлеченного в спаечный процесс, и стадийность морфофункциональных изменений; доказана роль ишемического фактора в патогенезе хронической спаечной кишечной непроходимости и рецидивов заболевания; обоснованы целесообразность и необходимость применения брыжеечных вазодилататоров и периабдоминальной десимпатизации брыжеечных сосудов (Спаечная болезнь брюшины, 1999). С 2004 года под его руководством проведены экспериментальные клинические исследования по проблеме интраабдоминальной гипертензии (Mallory-Weiss syndrome. Modern tactical approaches. 439 LAPLAMBERT, 2017).

С 2020 года профессор занимается актуальными вопросами организации хирургической службы в условиях пандемии «COVID – 19».

Цикл исследований больных с кишечными свищами позволил впервые определить и описать негативные стороны функционального укорочения кишечника при распространенном перитоните с кишечными свищами, уточнить показания и противопоказания к энтеро- и колостомии (Диагностика и лечение кишечных свищей при перитоните, 1999; Синдром кишечной недостаточности при перитоните, 2008).

Профессором В.М. Тимербулатовым усовершенствованы и обоснованы тактические и технические подходы к использованию мини-инвазивных доступов и технологий в хирургическом лечении холелитиаза и его осложнений, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваний толстой кишки. Разработаны концепции комбинированного использования лапароскопических операций и операций из малого доступа (Эндоскопическое визуальное обследование органов брюшной полости, 2009; Оперативная лапароскопия. Основы безопасности мини-инвазивных вмешательств в абдоминальной хирургии, 2017; Экспериментальная мини-инвазивная абдоминальная хирургия, 2013; Диагностика и малоинвазивные хирургические вмешательства при желчнокаменной болезни, 2006).

В последние годы им сделан значительный вклад в развитие эндоскопической службы и рентгеноэндovasкулярной хирургии в республике, что позволило значительно улучшить результаты лечения при острых кровотечениях желудочно-кишечного тракта, тромбоэмболических осложнениях, острых ишемических поражениях сердца и магистральных сосудов, головного мозга и кишечника (Профилактика осложнений в хирургии сонных артерий, 2009; Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургии, 2003).

За большой вклад в развитие медицинской науки и здравоохранения профессор В.М. Тимербулатов награжден орденом Дружбы (2013), орденом Салавата Юлаева (2007), орденом Григория Аксакова (2020), орденом «За заслуги перед Республикой Башкортостан» (2012). За цикл исследований по спаечной болезни брюшины он стал лауреатом Премии РАМН имени

А.Н. Бакулева (2007), ему присвоены почетные звания «Заслуженный врач Республики Башкортостан» (1995), «Заслуженный врач Республики Ингушетия» (2007), «Изобретатель СССР» (1988), «Отличник здравоохранения Российской Федерации» (2002), «Заслуженный врач Российской Федерации» (2005), «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (1998).

Многочисленные ученики и коллеги сердечно поздравляют Виля Мамиловича с Юбилеем, желают ему крепкого здоровья и новых творческих успехов.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета,
Коллектив Башкирского государственного медицинского университета,
Кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО,
Республиканское отделение Российского Общества хирургов,
Редколлегия и коллектив редакции научно-практического
журнала «Медицинский вестник Башкортостана»*

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

- ✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

- ✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

- ✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

✓ С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 30.06.2022 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 8,72. Тираж 500 экз. Заказ № 55.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России