

Тихоокеанский Медицинский Журнал

2024, № 3

- ВЗАИМОСВЯЗИ ФАКТОРОВ РИСКА И НЕСПРОВОЦИРОВАННЫХ ЛЕГОЧНЫХ ОБЪЕМОВ И ПОТОКОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ
- РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ ГЕЛЬМИНТОЗОВ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ
- ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СИЛЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
- ВЛИЯНИЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ БИОМИНЕРАЛА ДЕНТИНА НИЖНЕГО РЕЗЦА У БЕЛЫХ КРЫС И НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ
- ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ T1 И M1 У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
- АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ «БОРЬБА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ» И СНИЖЕНИЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ ОТ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА
- ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ МЕТОДОМ СКЛЕРОЗИРОВАНИЯ

Тихоокеанский медицинский журнал

2024, № 3 (97)

Июль–сентябрь 2024 г.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 1997 года. Выходит один раз в три месяца

Главный редактор *Шуматов В.Б.*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН

Зам. главного редактора *Маркелова Е.В.*, д-р мед. наук, проф., *Черток В.М.*, д-р мед. наук, проф.

Научный редактор *Калиниченко С.Г.*, д-р мед. наук, проф.

Ответственный секретарь *Кабалык М.А.*, канд. мед. наук, доц.

Редакционная коллегия

Антоненко Ф.Ф., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Беседнова Н.Н., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Гельцер Б.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Гринштейн Ю.И., д-р мед. наук, проф. (Красноярск)

Дюйзен И.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Ковтун О.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Екатеринбург)

Козлов В.К., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Хабаровск)

Козлов Р.С., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Смоленск)

Колосов В.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Благовещенск)

Кучма В.Р., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

Невзорова В.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Обухова Т.М., д-р мед. наук, проф. (Омск)

Павлов В.Н., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Уфа)

Пиголкин Ю.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Стегний К.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Стоник В.А., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Транковская Л.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чазова И.Е., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

Черняк Б.А., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

Шуматова Т.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Редакционный совет

Адрианов А.В., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Москва)

Белевский А.С., д-р мед. наук, проф. (Москва)

Ботвинкин А.Д., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

Горовой П.Г., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

Кожеников В.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Лучанинова В.Н., д-р мед. наук, проф. (С.-Петербург)

Мареев В.Ю., д-р мед. наук, проф. (Москва)

Маркелова Е.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Перельман Ю.М., д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

Полевщиков А.В., д-р биол. наук, проф. (С.-Петербург)

Рыжавский Б.Я., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

Хотимченко Ю.С., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чумакова Г.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Международный редакционный совет

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

Torchilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Решением президиума ВАК Минобрнауки Российской Федерации включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

Издатель: Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; тел.: +7 (423) 242-97-78)

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Индекс для подписчиков по каталогу агентства «Роспечать» **18410**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций:
ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России). Адрес: 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2.

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (ГАУЗ «ККЦ СВМП»). Адрес: 690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора). Адрес: 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1. Министерство здравоохранения Приморского края. Адрес: 690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2.

Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала»
690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4.
тел.: +7 (423) 245-77-80;

e-mail: medicinadv@mail.ru

Главный редактор *В.Б. Шуматов*

Зав. редакцией *Е.П. Каргалова*

Редактор *Е. Верниковская*

Верстальщик *О.А. Юнина*

Корректор *Л.А. Зелексон*

Подписано в печать 30.08.2024

Дата выхода в свет 06.09.2024.

Печать офсетная. Формат 60×90/8.

Усл. печ. л. 13.

Заказ № 38181. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство "Трида"»:
пр-т Чайковского, 9, оф. 514, Тверь,
170034, Российская Федерация.

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://tgmru.ru>

© Тихоокеанский медицинский журнал, оформление макета, 2024

Pacific Medical Journal

2024, No. 3

July–September, 2024

RUSSIAN SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

Published since 1997. Issued once in three months

Editor-in-chief *Shumatov V.B.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS

Deputy editors-in-chief *Markelova E.V.*, MD, PhD, Prof., *Chertok V.M.*, MD, PhD, Prof.

Research editor *Kalinichenko S.G.*, MD, PhD, Prof.

Editorial secretary *Kabalyk M.A.*, MD, PhD, Associate Prof.

Editorial board

Antonenko F.F., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Besednova N.N., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Chazova I.E., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Moscow, Russia)

Chernyak B.A., MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

Dyuizen I.V., MD, PhD, AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Geltser B.I., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Grinshteyn Yu.I., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

Kolosov V.P., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Blagoveschensk, Russia)

Kovtun O.P., MD, PhD, Acad. of RAS (Ekaterinburg, Russia)

Kozlov R.S., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Smolensk, Russia)

Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Khabarovsk, Russia)

Kuchma V.R., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Marinkin I.O., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russia)

Nevzorova V.A., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Obuhova T.M., MD, PhD, Prof. (Omsk, Russia)

Pavlov V.N., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Ufa, Russia)

Pigolkin Yu.J., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Shumatova T.A., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Stegny K.V., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Stonik V.A., PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Trankovskaya L.V., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Luchaninova V.N., MD, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

Mareev V.Yu., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Markelova E.V., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Perelman Yu.M., MD, PhD, Prof. (Blagoveschensk, Russia)

Polevshchikov A.V., PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

Ryzhavsky B.Ya., MD, PhD, Prof. (Khabarovsk, Russia)

International editorial council

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

Torchilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Editorial council

Andrianov A.V., PhD, Prof. Acad. of RAS (Moscow, Russia)

Belevsky A.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Botvinkin A.D., MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

Chumakova G.A., MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

Davidovich I.M., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

Gorovoy P.G., PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Khotimchenko Yu.S., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Kozhevnikov V.A., MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Pacific Medical Journal has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

Publisher: Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002 Russian Federation; Phone: +7 (423) 242-97-78)

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Founders:

Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Uborevitcha Str., Vladivostok, 690091, RF)
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, RF)
Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (1 Selskaya Str., Vladivostok, 690087, RF)
Ministry of Health of Primorsky Krai (2, 1st Morskaya Str., Vladivostok, 690007, RF)

Mass media registration certificate dated Sept. 20, 2002. Series III № 77–13584
Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial address:

4 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002 Russian Federation
Phone: +7 (423) 245-56-49
e-mail: medicinadv@mail.ru

Signed to print September 30.08.2024
Publication date September 06.09.2024
Offset printing. Format 60×90/8
13 cond. printed sheets. Ord. No. 38181.
Edition 1000 copies

Printed by Publishing House Triada, Ltd. 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russian Federation.

Price Free

The issues of the Pacific Medical Journal are available at <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> and <http://tgmu.ru>

© Pacific Medical Journal, layout, 2024

Передовая статья

- Невзорова В.А., Шуматов В.Б., Присеко Л.Г., Юрлова С.В.,
Ахмедова Э.Б., Ковальчук В.К.
Расширение горизонта прогнозирования
кардиоваскулярного риска: синергизм традиционных
предикторов и данных спирометрии..... 5

Обзоры

- Шамрай В.С., Шульгина Н.А.
Редкие варианты гельминтозов в офтальмологической
практике на Дальнем Востоке..... 10

Оригинальные исследования

- Байкина Н.Г., Силкина Т.А., Иванов К.М.
Взаимосвязь антропометрических показателей
и силы дыхательных мышц при хронической
сердечной недостаточности..... 14
- Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Папичев Е.В., Полякова Ю.В.,
Сивордова Л.Е., Бедина С.А., Крайушкина Н.Г.
Диагностическая ценность определения антител
методом иммуноблоттинга у пациентов
с ревматоидным артритом..... 20
- Бибик В.В.
Влияние натрия бензоата на ультраструктуру
биоминерала дентина нижнего резца крыс
и возможности его коррекции..... 24
- Коленко О.В., Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е.
Прогностический алгоритм оценки риска окклюзий
ретиальных вен при геомагнитных возмущениях..... 29
- Попов А.Ф., Колпаков С.Л., Захарова Г.А., Иванис В.А.,
Бондарь Г.Н.
Клинико-эпидемиологическая характеристика
лихорадки денге в Приморском крае..... 34
- Кондратьев В.В., Апанасевич В.И., Старцев С.С.,
Неделькин Е.Б., Усольцева И.С.
Внедрение монопортального доступа при выполнении
торакоскопической лобэктомии..... 39
- Кувшинова Т.Д., Макарова И.В., Чернявская О.А., Осипов А.В.,
Беликова Е.А., Тимонова М.С.
Анализ эпидемиологических и клинических проявлений
пищевого ботулизма в Волгоградской области..... 44
- Кузьменко А.В., Жданович В.Н.
Способ оценки вероятности наличия внутритазовых
анастомозов верхней ягодичной артерии у людей..... 49
- Гулян И.С., Быстрицкая Е.П., Отставных Н.Ю., Гулян Г.С.,
Худченко Е.В., Елисева Е.В., Исаева М.П.
Фармакогенетическая оценка эффективности
цитостатической терапии в зависимости
от полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз T1 и M1
у пациенток с раком молочной железы..... 53
- Афанасьев Н.Е., Позднякова О.Ю., Кошель Т.Е.
Оценка заболеваемости, диагностики и лечения
новой коронавирусной инфекции в многопрофильном
стационаре Ставропольского края в условиях пандемии
COVID-19..... 58
- Камилов Ш.Т.
Лечение пациентов с венозными мальформациями
челюстно-лицевой области методом склерозирования..... 63
- Волосник А.С.
Билатеральный диморфизм ушных раковин мужчин
юношеского возраста, проживающих
в Луганской Народной Республике..... 69

Editorial

- Nevzorova V.A., Shumatov V.B., Priseko L.G., Yurlova S.V.,
Akhmedova E.B., Kovalchuk V.K.
Extending the horizon in cardiovascular
risk prediction: A synergy of conventional
predictors and spirometry data..... 5

Reviews

- Shamray V.S., Shulgina N.A.
Rare helminthic variants in ophthalmologic
practice in the Far East..... 10

Original Researches

- Baykina N.G., Silkina T.A., Ivanov K.M.
Relationship between anthropometric indicators
and respiratory muscle strength
in chronic heart failure..... 14
- Akhverdyan Y.R., Zavadovsky B.V., Papichev E.V., Polyakova J.V.,
Sivordova L.E., Bedina S.A., Krayushkina N.G.
Diagnostic value of antibody immunoblotting
detection in rheumatoid arthritis patients..... 20
- Bibik V.V.
Effect of sodium benzoate injections on the dentin
biomineral ultrastructure of the lower incisor
in white rats and its correction possibilities..... 24
- Kolenko O.V., Pomytkina N.V., Sorokin E.L., Pashentsev Ya.E.
Prognostic algorithm for risk assessment
of retinal vein occlusion under geomagnetic perturbations..... 29
- Popov A.F., Kolpakov S.L., Zakharova G.A., Ivanis V.A.,
Bondar' G.N.
Clinical and epidemiological characteristics
of dengue fever in Primorsky Krai..... 34
- Kondratyev V.V., Apanasevich V.I., Startsev S.S.,
Nedelkin E.B., Usoltseva I.S.
Introduction of uniportal VATS access
when performing lobectomies..... 39
- Kuvshinova T.D., Makarova I.V., Chernyavskaya O.A., Osipov A.V.,
Belikova E.A., Timonova M.S.
Analysis of epidemiological and clinical manifestations
of foodborne botulism in the Volgograd region..... 44
- Kuzmenko A.V., Zhdanovich V.N.
Probability assessment method for intrapelvic anastomoses
of superior gluteal artery in humans..... 49
- Gulyan I.S., Bystritskaya E.P., Otstavnykh N.Y., Gulyan G.S.,
Hudchenko E.V., Eliseeva E.V., Isaeva M.P.
Pharmacogenetic assessment of cytostatic therapy efficacy
depending on the polymorphism of T1 and M1 glutathione-
S-transferase genes in breast cancer patients..... 53
- Afanasyev N.E., Pozdnyakova O.Y., Koshel T.E.
Assessment of the disease course, diagnosis,
and treatment of the new coronavirus infection
in a Stavropol multidisciplinary hospital during
the COVID-19 pandemic..... 58
- Kamilov Sh.T.
Treatment of patients with venous malformations
of the maxillofacial region by sclerosing..... 63
- Volosnik A.S.
Bilateral dimorphism of the auricles
in adolescent males
in the Lugansk People's Republic..... 69

<i>Гончаров А.В., Гаврилов Э.Н., Чернинькая Н.А.</i> Ультразвуковое исследование в диагностике гинекомастии: опыт клинической практики..... 75	<i>A. V. Goncharov, E.N. Gavrilov, N.A. Cherninkaya.</i> Ultrasonography in gynecomastia diagnosis: Clinical experience..... 75
<i>Петров В.И., Рязанова А.Ю., Токарева Н.С.</i> Эффективность и безопасность фавипиравира и ремдесивира у больных COVID-19: данные реальной клинической практики..... 79	<i>Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Tokareva N.S.</i> Efficacy and safety of favipiravir and remdesivir in COVID-19 patients: Clinical data 79
<i>Шпрах В.В., Вельм О.В.</i> Анализ динамики показателей региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и снижение летальности пациентов от острого коронарного синдрома..... 85	<i>Shprakh V.V., Velm O.V.</i> Indicator dynamics of the “Combating Cardiovascular Diseases” regional program aimed at reducing mortality from acute coronary syndrome 85
<i>Вострокнутов М.Е., Стерликов С.А., Дюжева Е.В., Пономарёв С.Б.</i> Эпидемиология ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы91	<i>Vostroknutov M.E., Sterlikov S.A., Dyuzheva E.V., Ponomarev S.B.</i> Epidemiology of HIV infection in penal system institutions91
Наблюдения из практики	Practice Observations
<i>Михайлов А.О., Маркелова Е.В., Сокотун С.А., Симакова А.И., Кудряшова Е.С., Дмитренко К.А., Талызина Е.А., Гафарова О.В.</i> COVID-19-индуцированный паранеопластический полидерматомиозит, серопозитивный по антителам к <i>Brucella spp</i> 97	<i>Mikhailov A.O., Markelova E.V., Sokotun S.A., Simakova A.I., Kudryashova E.S., Dmitrenko K.A., Talyzina E.A., Gafarova O.V.</i> COVID-19-induced paraneoplastic polydermatomyositis seropositive for <i>Brucella spp</i> antibodies 97

УДК 616.12–008.1–037

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-5-9



Расширение горизонта прогнозирования кардиоваскулярного риска: синергизм традиционных предикторов и данных спирометрии

В.А. Невзорова, В.Б. Шуматов, Л.Г. Присеко, С.В. Юрлова, Э.Б. Ахмедова, В.К. Ковальчук

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: оценить наличие взаимосвязей традиционных факторов кардиоваскулярного риска и неспровоцированных легочных объемов и потоков. **Материалы и методы.** Исследуемые ($n = 153$, медиана возраста – 43 [32; 51] года) были разделены в зависимости от возраста на две группы. Проводились анкетирование, антропометрия, биохимический анализ крови, спирометрия без бронходилатационной пробы, расчет нижней границы нормы (LLN – low limit of normal). С помощью U -критерия Манна – Уитни две группы сравнивались по количественному показателю. При анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось сравнение с помощью критерия χ^2 Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель разрабатывалась методом линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** В I группе (медиана возраста 29 [26; 33] лет) достоверные связи установлены между объемом форсированного выдоха за 1 секунду и высокочувствительным С-реактивным белком (всч-СРБ); модифицированным индексом Тиффно (м-ИТ) и общим холестерином, липопротеинами низкой плотности, глюкозой. При анализе данных LLN получены достоверные связи между м-ИТ и глюкозой ($p = 0,004$), всч-СРБ ($p = 0,011$). У лиц старше 40 лет с индексом курящего человека больше 10 пачка/лет выявлена зависимость между снижением LLN м-ИТ и LLN средней объемной скорости при выдохе от 25 до 75% форсированной жизненной емкости легких и повышением креатинина ($p < 0,001$) и липопротеина «а» ($p = 0,03$) соответственно. **Заключение.** Существуют различия во взаимосвязях между функцией внешнего дыхания и лабораторными показателями кардиоваскулярного риска у лиц до и после 40 лет, что позволяет индивидуализировать прогнозирование хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: кардиоваскулярный риск, функция внешнего дыхания, хронические неинфекционные заболевания, прогнозирование

Поступила в редакцию: 08.05.2024. Получена после доработки: 29.05.2024, 06.06.2024. Принята к публикации: 10.07.2024

Для цитирования: Невзорова В.А., Шуматов В.Б., Присеко Л.Г., Юрлова С.В., Ахмедова Э.Б., Ковальчук В.К. Расширение горизонта прогнозирования кардиоваскулярного риска: синергизм традиционных предикторов и данных спирометрии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-5-9

Для корреспонденции: Присеко Людмила Григорьевна – очный аспирант, преподаватель Тихоокеанского государственного медицинского университета (692002, г. Владивосток, проспект Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-3946-2064; e-mail: ludmilka.95@yandex.ru

Extending the horizon in cardiovascular risk prediction: A synergy of conventional predictors and spirometry data

V.A. Nevzorova, V.B. Shumatov, L.G. Priseko, S.V. Yurlova, E.B. Akhmedova, V.K. Koval'chuk

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Aim. To assess a correlation between conventional cardiovascular risk factors and unprovoked pulmonary volumes and flows. **Material and methods.** The subjects ($n = 153$, median age 43 [32; 51] years) were divided into two groups depending on age. Questionnaires, anthropometry, biochemical blood analysis, spirometry without bronchodilation test, calculation of the lower limit of normal (LLN – low limit of normal) were carried out. Using the Mann – Whitney U -test, the two groups were compared quantitatively. When analyzing four-field conjugacy tables, a comparison was performed using the Pearson criterion χ^2 . The direction and closeness of the correlation were estimated using Spearman's rank correlation coefficient. A predictive model was developed using the linear regression method. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** In group I (median age 29 [26; 33] years), reliable connections were established between the volume of forced expiratory volume in one second and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP); modified Tiffno index (m-TI) and total cholesterol, low-density lipoproteins, glucose. When analyzing the LLN data, reliable associations between m-TI and glucose ($p = 0.004$), hsCRP ($p = 0.011$) were obtained. In persons over 40 years of age with a smoking index of more than 10 packs/year, a relationship was found between a decrease in LLN m-TI and LLN of forced expiratory flow between 25 and 75% of forced vital capacity and an increase in creatinine ($p < 0.001$) and lipoprotein (a) ($p = 0.03$), respectively. **Conclusion.** There are differences in the relationship between the function of external respiration and laboratory indicators of cardiovascular risk in people before and after 40 years of age, which makes it possible to individualize the prediction of chronic non-communicable diseases.

Keywords: cardiovascular risk, respiratory function, chronic non-communicable diseases, prognosis

Received 8 May 2024; Revised 29 May, 6 June 2024; Accepted 10 July 2024

For citation: Nevzorova V.A., Shumatov V.B., Priseko L.G., Yurlova S.V., Akhmedova E.B., Koval'chuk V.K. Expanding the horizon for predicting cardiovascular risk: synergy of traditional predictors and data. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-5-9

Corresponding author: Lyudmila G. Priseko – postgraduate student, lecturer of the Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 692002, Russia); ORCID: 0000-0002-3946-2064; e-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru

Нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) типично для дебюта респираторной патологии и может присоединяться к кардиоваскулярным заболеваниям (КВЗ) на различных этапах их течения, с учетом единства факторов риска (ФР) возникновения [1]. Вызывает интерес гипотеза использования данных спирометрии в качестве предикторов хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), наряду с традиционными ФР. В многоцентровом исследовании продемонстрирована связь снижения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и отношения ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) с доклиническими проявлениями атеросклероза у курильщиков [2]. Впервые показана взаимосвязь нижней границы нормы (LLN – low limit of normal) ОФВ1, ФЖЕЛ и их соотношения до бронходилатационной пробы с ФР и установленными ХНИЗ, которая зависела от возраста лиц, включенных в исследование [3, 4]. Антропометрические данные, показатели спирометрии с применением LLN и бодиплетизмографии при объединении в одну прогнозную модель позволили повысить до 98% точность значений ФВД и более частое выявление обструктивных нарушений у лиц молодого возраста [5, 6].

Таким образом, имеются предпосылки для совокупной оценки кардиоваскулярного риска с использованием известных предикторов и фактических значений спирометрии с оценкой LLN.

Цель исследования – оценить наличие взаимосвязей традиционных факторов кардиоваскулярного риска и неспровоцированных легочных объемов и потоков.

Материалы и методы

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет, отсутствие инфекционных заболеваний в стадии обострения, отсутствие беременности, полное заполнение анкетных данных. Исследование было одобрено на заседании независимого Междисциплинарного этического комитета (протокол № 5 от 17.01.2022 г.) при ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Помимо стандартных антропометрических данных произведено измерение систолического и диастолического артериального давления (АД) (соответственно САД и ДАД в мм рт. ст.) согласно установленным правилам измерения (ГОСТ 52623.1 «Технологии выполнения простых медицинских услуг функционального обследования»).

Выполнен забор крови натощак для определения липидного профиля (общего холестерина (ОХС, ммоль/л), липопротеинов низкой (ЛПНП, ммоль/л) и высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), липопротеина «а» малое (ЛП(а), мг/дл), аполипопротеина В (АПОВ, г/л), глюкозы крови (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), высокочувствительного С-реактивного белка (всч-СРБ, мг/л).

Оценка неспровоцированных легочных объемов и потоков проводилась с помощью спирометрии с определением ОФВ1 (в литрах), ФЖЕЛ (в литрах), соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ (в %), средней объемной скорости 25–75% (СОС25–75, в литрах в секунду). Значение LLN произведено путем расчета с помощью калькулятора эталонных значений спирометрии.

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.1.4 (ООО «Статтех», Россия). Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и 25 и 75% перцентилей, категориальные – указаны в виде абсолютных значений и процентных долей (%). С помощью *U*-критерия Манна – Уитни сравнивались две группы по количественному показателю. При анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось сравнение с помощью критерия χ^2 Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель разрабатывалась методом линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Всего в исследовании приняли участие 153 человека, средний возраст 43 [32; 51] года. Учитывая, что риски развития ХНИЗ прямо пропорционально увеличиваются с возрастом, выборка была разделена на две группы: лица 18–39 лет (I группа), и 40–65 лет (II группа) с последующим изучением достоверности различий между ними. Характеристика групп представлена в таблице 1.

Большинство курящих оказалось во II группе ($n = 59$), без достоверности различий по сравнению с I. Среди курящих средний стаж составил 20 лет, средний индекс курящего человека (ИКЧ) в пачка-лет – 7,25. К интенсивно курящим были отнесены лица обеих групп с ИКЧ более 10 пачка/лет ($n = 51$).

Согласно полученным данным, у лиц старше 40 лет достоверно выше индекс массы тела (27,2 [23,9; 31,2] кг/м²), уровень САД (130 [120,8; 138,5] мм рт. ст.) и ДАД (80 [75; 90] мм рт. ст.) при $p < 0,001$ (без указания в таблице). Лабораторные показатели находились в пределах референсных значений у всех обследованных, но во II группе установлены достоверно более высокие значения ОХС, ЛПНП, ТГ, ЛП(а), АПОВ.

При анализе показателей спирометрии в общей группе (без указания в таблице) у мужчин медианные уровни ОФВ1 и ФЖЕЛ были ожидаемо выше по сравнению с женщинами ($p < 0,001$). Результаты спирометрии и их LLN в зависимости от возраста представлены в таблице 3.

У лиц до 40 лет фактические значения ФВД и LLN были достоверно выше, что подтверждает факт риска развития хронических заболеваний респираторной системы у лиц старше 40 лет.

Таблица 1

Распределение исследуемых по группам

Группы	I n = 61 (39,9%)	II n = 92 (60,1%)	p
Средний возраст, лет	29 [26; 33]	49 [45; 53]	< 0,001*
Распределение по полу (n, %):			
– мужчин	30 (49,2%)	48 (52,2%)	0,7
– женщин	31 (50,8%)	44 (47,8%)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы между I и II группами при $p < 0,05$.

Таблица 2

Данные биохимического анализа крови обследуемых

Показатели	I	II	p
ОХС, ммоль/л	4,51 [3,9; 5,1]	5,06 [4,4; 5,9]	< 0,001*
ЛПНП, ммоль/л	2,48 [1,9; 3,1]	3,1 [2,7; 3,8]	< 0,001*
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,7]	1,3 [1,1; 1,6]	0,6
ТГ, ммоль/л	0,76 [0,6; 1,2]	1,1 [0,8; 1,6]	< 0,001*
ЛП(а), мг/дл	18,7 [12,4; 55,2]	25,75 [9,1; 82,3]	0,5
АРОВ, г/л	0,7 [0,6; 0,9]	0,8 [0,7; 1,0]	< 0,001*
Глюкоза, ммоль/л	4,6 [4,3; 5,0]	4,95 [4,5; 5,5]	0,001*
Креатинин, мкмоль/л	71 [63,8; 80,9]	72 [63,2; 82,8]	0,8
всч-СРБ, мг/л	0,9 [0,5; 1,9]	1,7 [0,6; 3,1]	0,008*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы между I и II группами при $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели спирометрии в абсолютных значениях с указанием нижней границы нормы

Параметры	I	II	p
ФЖЕЛ			
Абс. (л)	4,4 [3,7; 5,5]	3,7 [3,1; 4,7]	0,001*
LLN (л)	3,8 [3,18; 4,70]	3,5 [2,9; 4,1]	0,002*
ОФВ1			
Абс. (л)	3,6 [3,1; 4,3]	3,1 [2,5; 3,5]	< 0,001*
LLN (л)	3,2 [2,7; 3,8]	2,7 [2,3; 3,2]	
ОФВ1/ФЖЕЛ			
Абс. (%)	83 [77,8; 88,4]	79 [74,8; 85]	0,008*
LLN (%)	73,4 [72,2; 74,9]	69,3 [68,3; 70,2]	< 0,001*
СОС25-75			
Абс. (л/сек)	3,4 [2,9; 4,2]	2,91 [2,4; 3,3]	< 0,001*
LLN (л/сек)	2,5 [2,3; 2,9]	1,72 [1,4; 1,9]	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы между I и II группами при $p < 0,05$.

В I группе обнаружены обратные умеренные связи между ОФВ1 и всч-СРБ ($p = 0,005$); ОФВ1/ФЖЕЛ и ОХС ($p = 0,006$), ЛПНП ($p = 0,015$), глюкозой ($p = 0,009$). В этой же группе установлены обратные достоверные зависимости между LLN ОФВ1/ФЖЕЛ и глюкозой ($p = 0,004$), всч-СРБ ($p = 0,011$). Во II группе установлена связь между снижением ОФВ1/ФЖЕЛ и повышением ЛП(а) только для лиц с индексом курящего человека более 10 пачка/лет ($p = 0,01$). В общей выборке некурящих ($n = 64$) и интенсивно курящих ($n = 51$) более низкие значения LLN ОФВ1/ФЖЕЛ (69,5 [68,7; 70,2]%) при $p < 0,001$ установлены среди последних. Однако для выяснения наличия хронической обструктивной болезни легких в этой когорте лиц необходимо исследование ФВД после пробы с бронходилататором. Выяснено

наличие обратных умеренных корреляционных связей между LLN ОФВ1/ФЖЕЛ и показателями креатинина ($p < 0,001$), между LLN СОС25–75 и ЛП(а) ($p = 0,03$) у интенсивно курящих лиц.

Включение данных спирометрии в прогностическую модель у лиц до 40 лет позволяет прогнозировать повышение ОХС и ЛПНП на 1 ммоль/л при снижении ОФВ1/ФЖЕЛ на 2,5–2,6%, повышение уровня гликемии на 1 ммоль/л при снижении ОФВ1/ФЖЕЛ и его LLN соответственно на 4,7 и 1,2%, увеличение всч-СРБ на 1 мг/л при снижении LLN ОФВ1/ФЖЕЛ на 0,1%. У интенсивно курящих лиц не зависимо от возраста при снижении ОФВ1/ФЖЕЛ на 0,003% и LLN СОС 25–75 на 0,001 л/сек ожидается повышение креатинина на 1 мкмоль/л и ЛП(а) на 1 мг/дл.

Обсуждение полученных результатов

Увеличение возраста, АД напрямую влияют на прогноз ХНИЗ, в том числе на риск возникновения КВЗ и респираторной патологии, особенно в сочетании с поведенческими привычками и дислипидемией. Возраст-ассоциированное снижение ФВД отражено в полученных нами результатах. Обращает внимание снижение объемов и их соотношения, среди лиц старше 40 лет, в том числе в дистальных респираторных отделах (СОС25–75).

В работе Т. Sarycheva et al. [7] исследована прогностическая ценность спирометрии для лиц старше 40 лет, а именно наличие сильной линейной связи между снижением скоростных показателей ОФВ1, ФЖЕЛ, и их соотношения с частотой возникновения КВЗ. Наши результаты создают прецедент для возможности расчета риска возникновения ХНИЗ у лиц до 40 лет, не имеющих общепризнанных прогностических моделей. Установлены зависимости между снижением показателей ОФВ1/ФЖЕЛ (фактического и LLN) и риском развития атерогенного потенциала плазмы крови (ОХС, ЛПНП, ЛП(а)), возникновения нарушений углеводного обмена (уровня гликемии натощак) и присоединения вялотекущего воспаления (всч-СРБ). Ранее проведенные исследования у лиц до 40 лет показали наличие связи снижения ОФВ1 ниже LLN только с присутствием поведенческих факторов, в виде нерационального питания и курения [3]. Представляется перспективной оценка КВР в когорте лиц до 40 лет с включением показателей ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, СОС25-75 и их LLN. Поскольку при добавлении в расчеты данных интенсивности курения (ИКЧ), ОФВ1/ФЖЕЛ, LLN СОС25-75, показателей креатинина и ЛП(а) может уточнить ряд патофизиологических механизмов развития кардиоренального и кардиопульмонального континуумов на ранних этапах их возникновения независимо от возраста.

Согласно Engström G. et al. [8] связь нарушений ФВД с проявлениями атеросклероза может зависеть от ряда переменных, включенных в прогнозные модели. У женщин низкие ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ связаны с наличием каротидных бляшек, причем в отсутствии факта табакокурения. В то же время обнаружена слабая связь между субклиническим атеросклерозом и снижением ФВД в общей популяции, которую авторы объясняют высокой распространенностью основных предикторов КВЗ у лиц со сниженными показателями спирометрии [8]. Существуют исследования, указывающие на зависимость между снижением скоростных показателей ФВД (ОФВ1, ФЖЕЛ) и увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий независимо от статуса курения. Так, согласно мнению Zaigham S. и колл., показатели спирометрии применимы для глобальной оценки КВР [9]. В исследовании Breuer-Kohansal R. et al. [3] установлена ассоциация ОФВ1 ниже LLN у лиц старше 45 лет с наличием артериальной гипертонии и заболеваний периферических сосудов.

Полученные нами данные подтверждают синергизм воздействия традиционных маркеров развития ХНИЗ и снижения скоростных параметров спирометрии. Существует дифференцированный вклад ухудшения показателей ФВД в прогноз ХНИЗ. У лиц моложе 40 лет снижение ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, СОС25–75 и их LLN связаны с увеличением атерогенного потенциала плазмы крови, повышением уровней глюкозы и всч-СРБ. Интенсивность курения является дополнительным фактором в развитии сопряженности снижения неспровоцированных легочных объемов и потоков и повышения содержания лабораторных показателей, относящихся к категории маркеров развития кардиореспираторного и кардиоренального континуумов (креатинина, ЛП(а)) в независимости от возраста.

Заключение

Проведена оценка взаимосвязей традиционных факторов кардиоваскулярного риска и неспровоцированных легочных объемов и потоков в категории условно здоровых лиц в возрасте от 18 до 65 лет. Установлена связь нарушения ФВД с показателями липидного обмена, всч-СРБ, креатинином, глюкозой в когорте обследованных до 40 лет. У лиц старше 40 лет при наличии более высоких значений лабораторных маркеров КВР скоростные показатели спирометрии имели связь с традиционными предикторами ХНИЗ только в группе интенсивно курящих. Исследование позволяет включить расчетные показатели ФВД и LLN в прогнозирование риска развития ХНИЗ у лиц различных возрастных категорий. Полученные результаты являются предварительными, необходимо продолжить накопление данных о взаимосвязях параметров спирометрии и предикторных маркеров КВР с учетом развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической респираторной патологии.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование выполнено при поддержке государственного задания Минздрава РФ 222040500008–5 «Технологии искусственного интеллекта в фенотипировании тканевого и системного ремоделирования и прогнозирования исходов на этапах развития хронических неинфекционных заболеваний у лиц различных этнических групп».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВАН, ВБШ, ЛГП
Сбор и обработка материала – ЛГП, СВЮ, ЭБА
Статистическая обработка – ВАН, ЛГП, ЭБА
Написание текста – ВАН, ВБШ, ЛГП, СВЮ, ЭБА
Редактирование – ВАН, ВБШ

Литература / References

1. Павлова А.С., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Функция внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в условиях нарушения углеводного обмена. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;(2):38–43. [Pavlova AS, Sorokina LN, Mineev VN, Nyoma MA, Trofimov VI. Pulmonary function test in patients with asthma

- and chronic obstructive pulmonary disease in conditions of impaired carbohydrate metabolism. *Pacific Medical Journal*. 2022;(2):38–43 [In Russ.]. doi: 10.34215/1609-1175-2022-2-38-43
- Liang CJ, Budoff MJ, Kaufman JD, Kronmal RA, Brown ER. An alternative method for quantifying coronary artery calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *BMC Med Imaging*. 2012;12:14. doi: 10.1186/1471-2342-12-14
 - Breyer-Kohansal R, Faner R, Breyer MK, Ofenheimer A, Schrott A, Studnicka M, Wouters EFM, Burghuber OC, Hartl S, Agusti A. Factors Associated with Low Lung Function in Different Age Bins in the General Population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(2):292–6. doi: 10.1164/rccm.202001-0172LE
 - Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(12):935–45. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30434-4
 - Mac A, Xu T, Wu JKY, Belousova N, Kitazawa H, Vozoris N, Rozenberg D, Ryan CM, Valaee S, Chow CW. Deep learning using multilayer perception improves the diagnostic acumen of spirometry: a single-centre Canadian study. *BMJ Open Respir Res*. 2022; 9(1): e001396. doi:10.1136/bmjresp-2022-001396
 - Huang Y, Xing Z, Janssens JP, Chai D, Liu W, Wang Y, Ma Y, Tong Y, Guo Y. Comparison of the lower limit of normal to the fixed ratio method for the diagnosis of airflow obstruction at high altitudes: a large cross-sectional survey of subjects living between 3000-4700 m above sea level. *Eur J Med Res*. 2023; 28(1):189. doi: 10.1186/s40001-023-01151-1
 - Sarycheva T, Čapková N, Pająk A, Tamošiūnas A, Bobák M, Pikhart H. Can spirometry improve the performance of cardiovascular risk model in high-risk Eastern European countries? *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1228807. doi: 10.3389/fcvm.2023.1228807
 - Engström G, Lampa E, Dekkers K, et al. Pulmonary function and atherosclerosis in the general population: causal associations and clinical implications. *Eur J Epidemiol*. 2024;39(1):35–49. doi: 10.1007/s10654-023-01088-z
 - Zaigham S, Eriksson KF, Wollmer P, Engström G. Low lung function, sudden cardiac death and non-fatal coronary events in the general population. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e001043. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001043

УДК 617.7-002.951

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-10-13



Редкие варианты гельминтозов в офтальмологической практике на Дальнем Востоке

В.С. Шамрай¹, Н.А. Шульгина^{1,2}¹ Владивостокская поликлиника № 3, Владивосток, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Данная работа – литературный обзор, освещающий настоящие представления о наиболее редких офтальмогельминтозах, подходы к их наиболее своевременной диагностике и эффективной терапии. По степени редкости классифицировать глазные формы гельминтозов целесообразно на относительно частые (например, токсокароз) и более редкие (инфестация органа зрения, с развитием парагонимоза и дирофиляриоза). Эпидемиология глазного онхоцеркоза на территории Дальнего Востока Российской Федерации имеет не только исключительно завозную представленность, но и орфанную распространенность. Отсутствие адекватной биомикроскопической визуализации возбудителя дирофиляриоза является главным лимитирующим фактором при ведении данных пациентов, что в равной степени влияет как на диагностику, так и лечение. Маскарадный синдром в клиническом течении парагонимоза является фактором, ставящим во главу анamnестические данные, которые чаще сводятся к употреблению в пищу дополнительного хозяина, чаще всего неправильно обработанных раков. Офтальмологические и церебральные формы требуют рентгенологической визуализации с обнаружением характерных магнитно-резонансных паттернов. Лекарственная терапия на современном этапе развития медицины достаточна для разрешения патологического процесса при парагонимозе органа зрения. Врачу-офтальмологу необходима паразитологическая настороженность и более комплексная оценка соматического статуса каждого пациента резистентного к первичной, часто эмпирической терапии.

Ключевые слова: офтальмогельминтозы, дирофиляриоз, парагонимоз

Поступила в редакцию: 26.04.2024. Получена после доработки: 09.05.2024, 20.05.2024, 22.05.2024, 08.06.2024.

Принята к публикации: 10.07.2024

Для цитирования: Шамрай В.С., Шульгина Н.А. Редкие варианты гельминтозов в офтальмологической практике на Дальнем Востоке. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:10–13. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-10-13

Для корреспонденции: Шамрай Вадим Сергеевич – врач-офтальмолог Владивостокской поликлиники № 3 (69005, г. Владивосток, ул. Луговая, 55); ORCID: 0000-0001-7724-0713; тел.: +7 (914) 076-57-62; e-mail: Vadm.gig@yandex.ru

Rare helminthic variants in ophthalmologic practice in the Far East

V.S. Shamray¹, N.A. Shulgina^{1,2}¹ Vladivostok Polyclinic No. 3, Vladivostok, Russia² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

In this work, we carry out a literature review into the current knowledge of the rarest ophthalmic helminthoses, including approaches to their timely diagnosis and effective therapy. In terms of their rarity, ocular forms of helminthoses should be classified into relatively frequent forms, such as toxocarosis, and rarer forms, such as those with the infestation of the visual organ and the development of paragonimiasis and dirofilariasis. The epidemiology of ocular onchocerciasis in the Far East of the Russian Federation is not only exclusively imported, but also has an orphan prevalence. The lack of adequate biomicroscopic visualization of the causative agent of dirofilariasis is the main limiting factor in the management of these patients, which affects both diagnosis and treatment. The masquerade syndrome in the clinical course of paragonimiasis is a factor that prioritizes anamnestic findings, which are most often confined to the consumption of an additional host, most often improperly processed crayfish. Ophthalmologic and cerebral forms require radiologic imaging with detection of characteristic MRI patterns. At the current stage of medicine development, drug therapy is sufficient to resolve the pathologic process in ocular paragonimiasis. Ophthalmologists should carry out a more comprehensive assessment of the somatic status of each patient resistant to primary, often empirical, therapy in order to exclude parasitological causes.

Keywords: ophthalmic helminthoses, dirofilariasis, paragonimiasis

Received 24 April 2024; Revised 9, 20, 22 May, 8 June 2024; Accepted 10 July 2024

For citation: Shamray V.S., Shulgina N.A. Rare helminthic variants in ophthalmologic practice in the Far East. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:10–13. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-10-13

Corresponding author: Vadim S. Shamray, Ophthalmologist of Vladivostok Polyclinic No. 3 (55 Lygovaya St., Vladivostok, 69005, Russia); ORCID: 0000-0001-7724-0713; +7 (914) 076-57-62; e-mail: Vadm.gig@yandex.ru

Офтальмогельминтозы в рутинной практике врача-офтальмолога – нечастый вариант поражения глаза и его придаточного аппарата [1]. Оправданно подразделение глазных форм гельминтозов на относительно знакомые

каждому практикующему офтальмологу – токсокароз [2], значительно более редкие варианты – дирофиляриоз, парагонимоз [1, 3]. Казуистические случаи для восточных регионов Российской Федерации,

как, например, онхоцеркоз. В данном литературном обзоре освещаются редкие офтальмогельминтозы, подходы к их наиболее своевременной диагностике и эффективной терапии.

Дирофиляриоз – зооноз, вызываемый круглыми червями, конечным хозяином которого являются собаки, кошки, еноты. В организме человека дирофилярия встречается крайне редко, и практически всегда вида *Dirofilaria repens* (*D. repens*) [4]. Случаи дирофиляриоза, вызванного *Dirpfilaria immitis* в России, тем более на Дальнем Востоке, не были выявлены [5].

В абсолютном большинстве случаев клиническая картина определяется рамками синдрома larva migrans, так как заражение личинкой происходит через комара вида *Aedes*, *Culex* или *Anopheles*, укус которого чаще приходится на топографические области головы и шеи [6]. Локализация личинки наиболее часто приходится на область век, с визуализацией подкожного узлового образования разной степени реактивности тканей – от арективной до очевидной крупной эритемы [7]. Субконъюнктивально паразитарная инвазия при дирофиляриозе встречается в рамках механического или токсико-аллергического конъюнктивита, с визуализацией особи при расположении в пределах экспонируемой зоны глазной поверхности, реже – в области конъюнктивальных сводов [8]. Наиболее редкий клинический вариант – интраорбитальная инвазия, проявляет себя псевдотуморозным неспецифическим воспалительным процессом в пределах орбиты [9].

Сложность в диагностике дирофиляриоза органа зрения и его придаточного аппарата возникает при отсутствии прямой визуализации личинки при проведении офтальмобиомикроскопии. Лабораторная диагностика ларвальной формы *Dirofilaria repens* лимитирована отсутствием эозинофильного сдвига в клиническом анализе крови, столь типичного для прочих гельминтозов, в том числе для *Dirofilaria immitis* [4, 10]. Инструментальная диагностика доказывает свою эффективность при подкожной и интраорбитальной формах. Так, например, ультразвусонография (УЗИ) с высокой разрешающей способностью позволяет визуализировать кистозное поражение мягких тканей кожи периорбитальной области или век, с характерной свернутой структурой в виде параллельных гиперэхогенных линий, соответствующих структуре личинки [11]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет точно локализовать объемный процесс в орбите, но не позволяет определить характерные паттерны для выставления точного диагноза [12].

Лечение офтальмодирофиляриоза независимо от локализации заключается в полной эксцизии гельминта, с максимальным сохранением тканей, наиболее щадящим доступом, в том числе вовлеченных в реактивный гранулематозный воспалительный процесс, так как дальнейшая терапия стероидными противовоспалительными и, по показаниям – антибактериальными препаратами, способна к его полному купированию [13]. Особый интерес для оперирующего

звена представляют наиболее рациональные и малотравматичные доступы к орбите. Чаще всего проводится транскутанная орбитотомия, но описаны случаи успешного удаления личинки при проведении трансназальной эндоскопической ревизии орбитальной полости [14].

Парагонимоз – природно-очаговый гельминтоз, вызываемый трематодой, имеющий сложную стадию развития со сменой хозяев, от яйца и мирацидия попавшего в первого факультативного хозяина – моллюска. Далее происходит многоэтапное превращение в церкарии, с внедрением во второго факультативного хозяина – ракообразное [15]. Окончательным хозяином являются хищные позвоночные, а резервуарным – нехищные, например человек. Заражение человека обычно происходит вследствие употребления в пищу дополнительного хозяина, чаще всего неправильно обработанных раков [16].

О редкости глазной формы парагонимоза говорит тот факт, что на одном из крупнейших агрегаторов актуальной медицинской информации PubMed за максимально возможный интервал поиска удалось обнаружить лишь один клинический случай, в котором, в свою очередь, ссылаются как на наиболее актуальный – случай от 1984 г. [17].

Тем не менее за последние годы в результате гельминтологических научных исследований был выявлен тренд к увеличению популяции ракообразных на территории Дальнего Востока, что неминуемо приведет к увеличению количества случаев парагонимоза [18].

Попадая в кишечник, незрелые трематоды способны к активному передвижению, с возможным развитием как ларвального, так и типичного «легочного» парагонимоза. При попадании в бронхолегочную систему, степень оксигенации в которой является достаточной для созревания паразита, на первое место выходит клиническая картина острой внебольничной пневмонии, с дальнейшим интермиттирующим течением и развитием хронического процесса, симулирующего туберкулезное поражение легких [19]. Мигрирующие паразиты способны проникать в том числе в головной и спинной мозг, глаза и параорбитальные ткани с развитием инфильтрации и повреждением перифокальных структур, по ходу движения. Со стороны органа зрения парагонимозу свойствен маскардадный синдром, с абсолютным полиморфизмом и неспецифичностью клинических проявлений. Наиболее часто возникает картина односторонней псевдофлегмоны орбиты с хемозом, неврита зрительного нерва, но также не исключается изолированное поражение экстраокулярных мышц [20]. Церебральная симптоматика приводит к генерализованному или очаговому неврологическому дефициту [21]. Лабораторная диагностика заключается в обнаружении характерной в остром периоде инвазии эозинофилии, но вовсе не обязательной для затянувшегося процесса [22]. Увеличение общего титра IgE также свойственно активному процессу [23]. Наиболее специфичным является проведение серологического

тестирования для обнаружения антител к парагониям [24]. На данный момент при подозрении на церебральную и глазную формы офтальмопарагонимоза «золотым стандартом» является проведение МРТ, для выявления типичного паттерна “Tunnel signs”, который заключается в визуализации аномалии сигнала в виде туннеля, соответствующей ходу миграции личинки в пределах мягких тканей [25]. При затынувшемся процессе обнаруживаются кольцевидные кисты, часто множественные и сливные [26].

При офтальмопарагонимозе своевременная консервативная терапия является достаточной для полного разрешения процесса. Она заключается в назначении празиквантела, в дозировке 25 мг/кг в течение двух недель, с возможными повторными курсами [27].

Заключение

Диагностирование офтальмогельминтозов требуют от практикующих врачей Дальнего Востока Российской Федерации как последовательно сбора клинико-анамнестических данных, так и выбора наиболее подходящих модальностей из имеющегося перечня инструментальных методов диагностики. Редкость освещаемых нозологических форм не исключает их широкой распространенности, что крайне важно учитывать в контексте повышенной мобильности современного человека. Устоявшиеся представления об эпидемиологической обстановке гельминтозов в мире требуют постоянной актуализации, так как главной преградой перед излечением пациентов является именно игнорирование включения в дифференциально-диагностический поиск данных заболеваний. Арсенал современных хирургических и собственно терапевтических методик позволяет добиться полного излечения, после правильной локализации возбудителя.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

- Nimir AR, Saliem A, Ibrahim IA. Ophthalmic parasitosis: a review article. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012;2012:587402. doi: 10.1155/2012/587402
- Шульгина Н.А., Доронина Л.В. Редкая форма токсокароза глаз у пациента 46 лет. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;(3):93–5. [Shulgina NA, Doronina LV. Rare form of eye toxocarosis in a 46-year-old patient. *Pacific Medical Journal*. 2021;(3):93–95 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-93-95
- Cho SY, Lee DK, Kang SY, Kim SI. An epidemiological study of human paragonimiasis by means of micro-ELISA. *Kisaengchunghak Chapchi*. 1983;21(2):246–56. doi: 10.3347/kjp.1983.21.2.246
- Зумбулидзе Н.Г., Коненкова Я.С., Ласкин А.В., Касаткина О.М., Белов Д.Ф., Вигонюк Д.В. Дирофиляриоз органа зрения: учащение случаев инвазии в областях с умеренным климатом // *Офтальмологические ведомости*. 2019;12(4):101–6. [Zumbulidze NG, Konenkova JS, Laskin AV, Kasatkina OM, Belov DF, Vignonuk DV. Ocular dirofilariasis: the increasing incidence in a temperate zone. *Ophthalmology Reports*. – 2019; 12(4):101–6 (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV17731
- Снигур Г.Л. Основы медицинской паразитологии. Волгоград: ВолгГМУ, 2018. 348 с. [Snigur GL. *Osnovy Meditsynskoi Parazitologii*. Volgograd: VolgGMU; 2018. 348 p. (In Russ.)].
- Kondrashin AV, Morozova LF, Stepanova EV, Turbabinina NA, Maksimova MS, Morozov EN. Anthology of dirofilariasis in Russia (1915–2017). *Pathogens*. 2020;9(4):275. doi: 10.3390/pathogens9040275
- Mani A, Khan MA, Kumar VP. Subcutaneous dirofilariasis of the eyelid. *Med J Armed Forces India*. 2019;75(1):112–4. doi: 10.1016/j.mjafi.2018.07.015
- Bhat KS, Kotigadde S, Vishwanatha Bhat K, Pare P. Subconjunctival dirofilariasis: case studies with review of literature. *Trop Parasitol*. 2014;4(2):119–21. doi: 10.4103/2229-5070.138541
- Филина Н.В., Альбрандт К.Ф., Гиренок Е.В., Шамрай В.С. Актуальные представления об идиопатическом негранулематозном воспалении орбиты. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;(3):29–31. [Filina NV, Albrandt KF, Girenok EV, Shamray VS. Current concepts of idiopathic non-granulomatous orbital inflammation. *Pacific Medical Journal*. 2021;(3):29–31 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-29-31
- Barlozzari G, Felice T, Salvato L, Conti R, De Liberato C, Furzi F, Gabrielli S, Scarpulla M. Usual or unusual presentations of dirofilariasis repens in two sibling dogs: a case report. *Parasitol Res*. 2021;120(1):109–15. doi: 10.1007/s00436-020-06926-7
- Gopinath TN, Lakshmi KP, Shaji PC, Rajalakshmi PC. Periorbital dirofilariasis-clinical and imaging findings: live worm on ultrasound. *Indian J Ophthalmol*. 2013; 61(6):298–300. doi: 10.4103/0301-4738.114111
- Davis R, Barsoumian A, Mauffray R, Caldwell M, Drayna P, Crosson J. Dirofilaria presenting as orbital mass. *Orbit*. 2015; 34(1):38–40. doi: 10.3109/01676830.2014.950299
- Dujic MP, Mitrovic BS, Zec IM. Orbital swelling as a sign of live dirofilariasis repens in subconjunctival tissue. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(6–7):430–1. doi: 10.1080/00365540310008447
- Braun H, Koele W, Stammberger H, Ranner G, Gröll R. Endoscopic removal of an intraorbital "tumor": a vital surprise. *Am J Rhinol*. 1999; 13(6):469–72. doi: 10.2500/105065899781329700
- Blair D. Paragonimiasis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1154:105–38. doi: 10.1007/978-3-030-18616-6_5.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human paragonimiasis after eating raw or undercooked crayfish - Missouri, July 2006-September 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 10;59(48):1573–6.
- Xia Y, Chen J, Chen LY. Intraorbital paragonimus infection. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67(10):1736. doi: 10.4103/ijo.IJO_295_19
- Воронова А.Н., Табакаева Т.В., Вайнутис К.С., Табакаев А.В., Галкина И.В. Актуальность паразитологических исследований на юге российского Дальнего Востока. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2021;(5):52–60. [Voronova AN, Tabakaeva TV, Vainutis KS, Tabakaev AV, Galkina IV. Relevance of parasitological research in the south of the Russian Far East. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;(5):52–60 (In Russ.)]. doi: 10.35627/2219-5238/2021-338-5-52-60
- Das M, Doleckova K, Shenoy R, Mahanta J, Narain K, Devi KR, Konyak T, Mansoor H, Isaakidis P. Paragonimiasis in tuberculosis patients in Nagaland, India. *Glob Health Action*. 2016; 9:32387. doi: 10.3402/gha.v9.32387
- Wang WJ, Xin YJ, Robinson NL, Ting HW, Ni C, Kuo PK. Intraocular paragonimiasis. *Br J Ophthalmol*. 1984; 68(2):85–8. doi: 10.1136/bjo.68.2.85
- Xia Y, Ju Y, Chen J, You C. Cerebral paragonimiasis: a retrospective analysis of 27 cases. *J Neurosurg Pediatr*. 2015; 15(1):101–6. doi: 10.3171/2014.10.PEDS14208
- Yamamuro S, Ohoni S, Kamiya K, Imamura G, Harano S, Tahara J, Ooshima H, Oinuma T, Haraoka H, Nakamura H, Yoshino A. A case of cerebral paragonimiasis misdiagnosed as

- eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Neuropathology*. 2022;42(4):323–328. doi: 10.1111/neup.12841
23. Ikeda T, Oikawa Y, Owhashi M, Nawa Y. Parasite-specific IgE and IgG levels in the serum and pleural effusion of paragonimiasis westermani patients. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47(1):104–7. doi: 10.4269/ajtmh.1992.47.104
24. Nakamura-Uchiyama F, Onah DN, Nawa Y. Clinical features and parasite-specific IgM/IgG antibodies of paragonimiasis patients recently found in Japan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32 Suppl 2:55–8.
25. Li-Ping S, Xian-Bing K, You-Song D, Jing-Bo W, Xiao-Kai B, Cheng L. Clinical and imaging features of thirty cases of paragonimiasis westermani. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi*. 2019;29;31(2):200–3. doi: 10.16250/j.32.1374.2017244
26. Udaoka F, Okuda B, Okada M, Tsuji T, Kameyama M. CT findings of cerebral paragonimiasis in the chronic state. *Neuroradiology*. 1988;30(1):31–4. doi: 10.1007/BF00341939
27. Чуелов С.Б., Россина А.Л. Парагонимоз (инвазия, вызванная легочными сосальщиками). *Детские инфекции*. 2021;20(3):48–54. [Chuelov SB, Rossina AL. Paragonimiasis (invasion by pulmonary flukes). *Detskie Infektsii = Children infections*. 2021;20(3):48–54 (In Russ.)]. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-3-48-54

УДК 616.12-008.46

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-14-19



Взаимосвязь антропометрических показателей и силы дыхательных мышц при хронической сердечной недостаточности

Н.Г. Байкина, Т.А. Силкина, К.М. Иванов

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Цель: определить по данным антропометрии, калиперометрии и динамометрии параметры, определяющие индивидуальное физическое развитие и соматотипы, а также выявить их взаимосвязь с силой дыхательных мышц (ДМ) при начальной и клинически выраженной стадиях хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. **Материалы и методы.** Обследовано 58 пациентов обоего пола в возрасте от 45 до 72 лет, которые были разделены на 2 группы: основную (пациенты с ХСН) и группу сравнения (пациенты без ХСН). Всем пациентам проводились антропометрические измерения, калиперометрия, динамометрия и определялась сила ДМ. **Результаты.** При определении соматотипов выявилась большая встречаемость эндоморфного типа у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Показатели силы ДМ достоверно не различались в обеих группах. Анализ параметров антропометрии выявил большие значения у пациентов со слабостью инспираторных и экспираторных мышц при ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. **Заключение.** Проведенное исследование показало наличие связи между силой ДМ и показателями антропометрии, калиперометрии и динамометрии. У пациентов с ХСН антропометрические показатели коррелировали только с максимальным экспираторным давлением (МЕР), а данные калиперометрии как с максимальным инспираторным давлением (МIP), так и с МЕР.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, соматотип, антропометрия, сила дыхательных мышц

Поступила в редакцию: 27.02.2024. Получена после доработки: 06.03.2024, 13.04.2024, 17.06.2024.

Принята к публикации: 09.07.2024

Для цитирования: Байкина Н.Г., Силкина Т.А., Иванов К.М. Взаимосвязь антропометрических показателей и силы дыхательных мышц при хронической сердечной недостаточности. Тихоокеанский медицинский журнал. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;3:14–19. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-14-19

Для корреспонденции: Байкина Наталья Геннадьевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Оренбургского государственного медицинского университета (460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6); ORCID: 0000-0002-0777-3909; тел.: +7 (932) 841-70-02; e-mail: natasha_shkatova@mail.ru

Relationship between anthropometric indicators and respiratory muscle strength in chronic heart failure

N.G. Baykina, T.A. Silkina, K.M. Ivanov

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Objective. To determine, according to anthropometry, caliperometry, and dynamometry, the parameters determining individual physical development and somatotypes, as well as to identify their relationship with the strength of the respiratory muscles (RM) in the initial and clinically pronounced stages of chronic heart failure (CHF) with a preserved left ventricular ejection fraction. **Materials and methods.** 58 patients of both sexes aged 45 to 72 years were examined. The patients were divided into two groups: the main group (patients with CHF) and the comparison group (patients without CHF). All patients underwent anthropometric measurements, caliperometry, and dynamometry. The strength of RM was determined. Statistical processing was carried out using nonparametric methods. The indicators were considered reliable at $p < 0.05$. **Results.** When determining somatotypes, a high incidence of endomorphic type was revealed in patients with CHF with a preserved left ventricular ejection fraction. The indices of RM strength did not significantly differ in both groups. The analysis of anthropometry parameters revealed high values in patients with weakness of inspiratory and expiratory muscles in CHF with preserved left ventricular ejection fraction. **Conclusion.** (1) Endomorphic somatotype was more common in patients with clinically pronounced CHF with preserved ejection fraction. (2) In the patients with CHF and RM weakness, the level of the N-terminal fragment of natriuretic cerebral propeptide was higher compared to the patients with CHF with a preserved fraction of the left ventricle with preserved RM strength ($p = 0.05$). (3) With an increase in the functional class of CHF, the tendency to decrease the strength of inspiratory muscles increases ($F = 3,3; p = 0,027$). (4) In all examined patients, a positive correlation was found between the strength of RM and the results of carpal dynamometry. In the CHF patients with preserved left ventricular fraction, anthropometry parameters correlated only with the maximum expiratory pressure (MEP), while those in patients without CHF correlated both with maximum inspiratory pressure (MIP) and MEP.

Keywords: chronic heart failure, somatotype, anthropometry, respiratory muscle strength

Received 27 February 2024; Revised 6 March, 13 April, 17 June 2024; Accepted 9 July 2024

For citation: Baykina N.G., Silkina T.A., Ivanov K.M. Relationship between anthropometric indicators and respiratory muscle strength in chronic heart failure. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:14–19. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-14-19

Corresponding author: Natalia G. Baykina, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of Orenburg State Medical University (6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia). ORCID: 0000-0002-0777-3909; phone: +7 (932) 841-70-02; e-mail: natasha_shkatova@mail.ru

Среди сердечно-сосудистой патологии ХСН остается одной из ведущих проблем кардиологии, которая носит глобальный характер, затрагивая значительную часть взрослого населения во всем мире [1, 2]. Известно, что ХСН приводит к патоморфологическим изменениям в скелетных мышцах, в основе которых лежат нарушения метаболизма и кровоснабжения мышечных волокон, сопровождающихся снижением содержания мышечной массы, увеличением количества жировой и соединительной ткани [3, 4]. При тяжелой ХСН вследствие нарастающей одышки ДМ испытывают значительную перегрузку, сопровождающуюся снижением их функционального состояния с развитием утомления и слабости [5]. Изучение функционального состояния ДМ при начальной и клинически выраженной стадиях ХСН с сохраненной фракцией выброса практически не проводилось, а также не исследовалась возможная взаимосвязь силы ДМ при ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и параметрами, определяющими индивидуальное физическое развитие пациентов с ХСН.

Развитие скелетной мускулатуры, ее функциональное состояние и индивидуальное физическое развитие в значительной степени определяется соматотипом. Соматотип представляет собой наиболее доступную изучению составляющую конституции, генетически детерминированную и относительно устойчивую в онтогенезе [6]. В основе определения соматотипа лежит оценка степени развития жировой ткани (эндоморфия), скелета и мышц (мезоморфия) и вытянутости тела (эктоморфия) [7]. Имеется предрасположенность к развитию соматической патологии при наличии того или иного соматотипа [8].

Цель исследования определить по данным антропометрии, калиперометрии и динамометрии параметры, определяющие индивидуальное физическое развитие и соматотипы, а также выявить их взаимосвязь с силой ДМ при начальной и клинически выраженной стадиях ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Материалы и методы

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 281 от 30.09.2021 г.).

В одномоментном сравнительном исследовании согласно критериям включения было обследовано 58 пациентов обоего пола в возрасте от 45 до 72 лет, которые были разделены на 2 группы: основную и группу сравнения. Основную группу составили 30 пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса с начальной стадией (ХСН I, 13 пациентов) и клинически выраженной стадией (ХСН IIА, 17 пациентов). Причинами ХСН в основной группе были артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Группу сравнения составили 28 пациентов без ХСН.

Критериями включения были согласие пациента на участие в исследовании; мужской и женский пол;

средний и пожилой возраст (45–74 года). Критерии исключения включали: отказ от участия в исследовании; острые формы ишемической болезни сердца; сложные нарушения ритма и проводимости сердца; нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; острые и хронические заболевания органов дыхания; сахарный диабет; ожирение 3-й степени (индекс массы тела > 40 кг/м²); наличие выраженных деформаций грудной клетки; прием препаратов, замедляющих нервно-мышечную проводимость.

ХСН оценивалась на основании критериев и классификаций, изложенных в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (2020). Диагностика артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца осуществлялась на основании рекомендаций Российского кардиологического общества (2020). Эхокардиография проводилась в покое в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации. Параметры оценивались в М- и В-режимах с применением доплерографии на аппарате Philips EpiQ 7 (Нидерланды). Фракция выброса левого желудочка определялась по Simpson. Тест 6-минутной ходьбы проводился на ровной поверхности с подсчетом дистанции в метрах, пройденной пациентом за 6 минут без вынужденных остановок. N-терминальный фрагмент натрийуретического мозгового пептида определялся в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа («Вектор-Бест»).

Антропометрические измерения проводились по стандартной методике В.В. Бунака [9]. Изучали следующие морфометрические параметры пациентов: длина и масса тела с расчетом индекса массы тела, окружность шеи, окружность грудной клетки в покое, окружность грудной клетки на вдохе и выдохе, окружность живота, талии и бедер, окружность плеча, окружность и диаметр дистального эпифиза плеча, окружность средней трети бедра, окружность и диаметр дистального эпифиза бедра, окружность голени. Толщина подкожного жирового слоя определялась с помощью ручного калипера с измерением кожных складок в III межреберье по окологрудной линии; на середине задней поверхности плеча; под нижним углом лопатки; на боку между подвздошной костью и нижним краем грудной клетки; на заднелатеральной поверхности верхней части голени. С помощью кистевого динамометра ДК-50 (Нижнетагильский медико-инструментальный завод, Россия) определялась сила мышц кисти и предплечья в деканьютонах (даН). На основании полученных показателей антропометрии у каждого пациента определяли соматотип по Хит-Картеру с использованием рекомендованных формул [10] с выделением эндоморфного, мезоморфного и эктоморфного типов. Эндоморфный тип был выявлен на основании измерения кожных складок, показавших преимущественное развитие жировой ткани. Для определения мезоморфного типа учитывались морфометрические параметры конечностей. При подсчете формулы для эктоморфного типа учитывалось росто-весовое соотношение.

Сила ДМ определялась на основании рекомендаций, разработанных совместно Американским торакальным и Европейским респираторным обществами (ATS/ERS, 2002). В положении сидя проводилось трехкратное измерение MIP и MEP, создаваемого на уровне полости рта, на аппарате MicroRPM (CareFusion, Великобритания). Временной интервал между попытками составлял не менее 1 минуты.

Статистическая обработка осуществлялась в пакете прикладных программ «Statistica 10.0» (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me (Q1; Q3)). Проверку соответствия закону нормального распределения изучаемых параметров проводили с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение в группах было отличным от нормального, сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов (критерий Манна – Уитни). Для сравнения частоты явления в исследуемых группах использовался χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена. Показатели считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми признаками использовался однофакторный анализ.

Результаты исследования

Клиническая характеристика больных в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Группы были рандомизированы по возрасту и гендерному составу – в обеих группах преобладали мужчины. Все пациенты с ХСН имели артериальную гипертонию, у 15 была диагностирована ишемическая болезнь сердца, из них 13 перенесли инфаркт миокарда. В группе сравнения у 21 пациента была гипертоническая болезнь I стадии, артериальная гипертония 1-й степени, но ни у одного – ишемической болезни сердца и перенесенного инфаркта миокарда. Наблюдались различия между группами по величине фракции выброса левого желудочка, которая была ниже на 20% у пациентов с ХСН, и в результатах

теста с 6-минутной ходьбой. Проведенный тест с 6-минутной ходьбой показал, что 22 пациента из основной группы имели I ФК, 3 – II ФК и 5 – III ФК.

При сравнении показателей антропометрии, калиперометрии и динамометрии в обследованных группах были выявлены достоверные различия в показателях окружности живота, талии, бедер и диаметре дистального эпифиза плеча (табл. 2).

Измерение подкожно-жировой клетчатки выявило более высокие показатели в основной группе с достоверными различиями между группами в показателях распределения подкожно-жировой клетчатки на боку, в III межреберье и под нижним углом лопатки.

При определении соматотипов было выявлено, что по мере утяжеления ХСН эндоморфный соматотип встречался в большем проценте случаев: при ХСН I стадии – у 66,7%, при ХСН IIА стадии – у 88,2% пациентов ($\chi^2 = 3,88$; $p = 0,049$) (табл. 3). Также достоверно чаще встречался эндоморфный соматотип в группе пациентов с ХСН по сравнению с пациентами без ХСН ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,046$) и у пациентов с ХСН IIА по сравнению с пациентами без ХСН ($\chi^2 = 4,77$; $p = 0,029$). Помимо эндоморфного соматотипа в 33,3% случаев у пациентов с ХСН I стадии и в 11,8% случаев у пациентов с ХСН IIА стадии наблюдался мезоморфный соматотип. В группе пациентов без ХСН у 57,1% диагностирован эндоморфный соматотип и в 42,9% случаев – мезоморфный соматотип. Эктоморфный соматотип не был диагностирован ни у одного пациента.

Показатели силы ДМ в обследованных группах достоверно не различались ($p > 0,05$). В обеих группах примерно равное количество пациентов не достигло должных значений MIP: 53,3% в основной группе и 50% – в группе сравнения. Не достигли должных значений MEP 43% пациентов в группе с ХСН и 57,1% – в группе без ХСН. При этом в 36,7% случаев снижение силы инспираторных мышц сочеталось со снижением силы экспираторных мышц в основной группе и только в 17,8% – в группе сравнения ($\chi^2 = 2,56$; $p = 0,1$).

Таблица 1

Клиническая характеристика групп обследованных пациентов

Клинико-anamnestический фактор	Основная группа (ХСН I, IIА), n = 30	Группа сравнения, n = 28	p
Возраст, лет	63,0 [59,0; 67,0]	57,0 [53,5; 64,0]	0,068
Мужской пол/женский пол, %	70 / 30	52,9 / 47,1	0,39
Наличие АГ, %	100	75	0,008*
Наличие ИБС, %	73,3	0	< 0,001*
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	53,3	0	< 0,001*
Результаты ТШХ, м	401,0 [352,0; 508,0]	560,0 [551,0; 580,0]	< 0,001
Уровень NT-proBNP, пг/мл	143,0 [131,2; 198,3]	13,0 [10,3; 20,2]	< 0,001
ФВ ЛЖ, %	54,5 [50,5; 57,5]	68,2 [61,7; 72,2]	0,02

Примечание: АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент натрийуретического мозгового пропептида; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; * – уровень значимости для частоты явления в обследованных группах (χ^2 Пирсона).

Таблица 2

Показатели антропометрии, калиперометрии и динамометрии в обследованных группах

Показатель	Обследованные группы		p
	Основная группа (ХСН I, IIА ст.) (n = 30), Me [Q1; Q3]	Группа сравнения (n = 28), Me [Q1; Q3]	
1	2	3	4
ИМТ	28,3 [25,2; 31,4]	28,5 [25,3; 31,2]	0,523
Окружность шеи, см	41,0 [39,0; 42,5]	40,8 [37,3; 42,4]	0,323
Окружность грудной клетки в покое, см	108,0 [100,0; 112,0]	106,5 [102,0; 114,1]	0,086
Окружность грудной клетки на вдохе, см	111,0 [102,5; 113,5]	104,0 [98,1; 110,0]	0,057
Окружность грудной клетки на выдохе, см	107,0 [99,0; 111,0]	103,0 [94,8; 106,0]	0,072
Амплитуда грудной клетки на вдохе и выдохе, см	3,5 [2,0; 4,0]	3,5 [3,0; 4,0]	0,956
Окружность живота, см	108,0 [102,0; 111,0]	99,5 [94,8; 104,0]	0,004
Окружность талии, см	104,0 [99,0; 108,0]	95,0 [90,5; 102,5]	0,008
Окружность бедра, см	107,0 [102,0; 113,0]	101,0 [94,5; 108,5]	0,006
ОТ/ОБ	0,97 [0,92; 0,99]	0,93 [0,90; 1,00]	0,984
Окружность плеча, см	33,0 [31,0; 33,5]	31,2 [29,3; 34,0]	0,101
Окружность дистального эпифиза плеча, см	29,0 [27,0; 30,0]	28,2 [27,0; 30,0]	0,351
Диаметр дистального эпифиза плеча, см	8,5 [7,8; 9,2]	8,1 [7,1; 9,2]	0,043
Окружность средней трети бедра, см	48,5 [46,5; 50,2]	51,7 [48,8; 53,0]	0,193
Окружность дистального эпифиза бедра, см	42,0 [40,0; 43,5]	43,5 [40,0; 45,6]	0,863
Диаметр дистального эпифиза бедра, см	9,5 [9,0; 10,4]	9,8 [8,9; 12,2]	0,903
Окружность средней трети голени, см	37,5 [35,0; 39,0]	37,5 [34,0; 40,0]	0,842
ПЖК под лопаткой, мм	40,0 [35,0; 45,0]	34,0 [25,0; 41,0]	0,005
ПЖК в 3 м/р, мм	23,0 [20,0; 25,0]	17,5 [14,5; 20,2]	0,005
ПЖК на боку, мм	50,0 [40,0; 65,0]	40,0 [29,8; 50,0]	0,001
Сила правой кисти, даН	28,0 [20,0; 35,0]	27,0 [23,5; 42,5]	0,944
Сила левой кисти, даН	25,0 [20,0; 33,0]	25,0 [18,2; 41,2]	0,369

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер; ПЖК – подкожно-жировая клетчатка; м/р – межреберье.

Анализ показателей антропометрии выявил различия у пациентов со слабостью ДМ. У пациентов с ХСН со слабостью инспираторных мышц по сравнению с пациентами со слабостью без ХСН наблюдались большие значения окружности грудной клетки в покое на 9,5% ($p = 0,048$), на вдохе – на 8,6% ($p = 0,039$), на выдохе – на 9,4% ($p = 0,041$), окружности живота – на 14,1% ($p = 0,004$) и плеча – на 7,5% ($p = 0,01$) при одинаковой распространенности соматотипов в группах обследованных. У больных с ХСН со слабостью инспираторных мышц эндоморфный соматотип наблюдался в 70,6% случаев, мезоморфный соматотип – в 29,4%. У пациентов без ХСН соответственно – в 71,5 и 28,5% случаев ($\chi^2 = 0,003$; $p = 0,96$). Сравнение антропометрических показателей у больных ХСН со слабостью инспираторных мышц и сохраненной силой инспираторных мышц не выявило различий. Однако пациенты с ХСН и слабостью инспираторных мышц имели более высокий ФК ХСН ($\chi^2 = 5,735$; $p = 0,017$) и уровень N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пропептида, составляющий 322,7 [143,7; 592,0] пг/мл, что более чем в 2,4 раза превышал

уровень N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пропептида в группе пациентов с ХСН без слабости инспираторных мышц – 134,7 [130,5; 149,4] пг/мл ($p = 0,05$).

Для сравнения влияния тяжести ХСН по ФК на величину МПР был выполнен однофакторный дисперсионный анализ. Медиана МПР для I ФК ХСН составила 88 [70,5; 100,0] мм вод. ст., для II – 89 [80,0; 94,25] мм вод. ст., для III – 57 [47,0; 72,5] мм вод. ст., и было показано, что имеется статистически значимая разница в МПР как минимум между двумя группами ($F = 3,3$; $p = 0,027$).

Аналогичная закономерность отмечалась у пациентов со слабостью экспираторных мышц. У больных с ХСН со слабостью экспираторных мышц антропометрические показатели были выше, чем у пациентов без ХСН со слабостью экспираторных мышц при одинаковой распространенности соматотипов в обследованных группах, которые у больных ХСН были представлены эндоморфным соматотипом в 75% и мезоморфным в 25% случаев, а в группе пациентов без ХСН со слабостью экспираторных мышц – в 68,8% и 31,2%

Таблица 3

Компоненты соматотипов по Хит-Карттеру в обследованных группах

Параметр	Основная группа (ХСН I, IIА ст.) (n = 30), Ме [Q1; Q3]		Группа сравнения (n = 28), Ме [Q1; Q3]	p
	ХСН I ст., n = 13	ХСН IIА ст., n = 13		
	1	2	3	
Эндоморфия	8,86 [7,41; 9,71]	9,44 [8,72; 10,08]	8,95 [7,72; 9,84]	$p_{1-2} = 0,39$ $p_{2-3} = 0,15$ $p_{1-3} = 0,59$
Мезоморфия	7,32 [6,08; 9,17]	5,11 [4,35; 6,22]	8,87 [7,34; 10,85]	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,25$
Эктоморфия	0,17 [0,1; 1,30]	0,88 [0,15; 1,37]	0,1 [0,1; 0,73]	$p_{1-2} = 0,13$ $p_{2-3} = 0,15$ $p_{1-3} = 0,88$

соответственно ($\chi^2 = 0,17$; $p = 0,68$). Различия были выявлены по показателям окружности шеи – на 3,8% ($p = 0,031$), окружности грудной клетки в покое – на 7,9% ($p = 0,018$), на вдохе – на 7,0% ($p = 0,048$), окружности живота – на 15,0% ($p = 0,001$), окружности талии – на 12,2% ($p = 0,01$), окружности бедра – на 13,7% ($p = 0,012$). Сравнение антропометрических показателей у пациентов с ХСН со слабостью экспираторных мышц и с сохраненной силой экспираторных мышц не выявило различий, но показало разницу по более высокому уровню N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пропептида у больных ХСН со слабостью экспираторных мышц на 24,8% ($p = 0,05$), который составил 163,4 [140,5; 521,0] пг/мл.

При проведении корреляционного анализа были выявлены связи между показателями МПР и МЕР с показателями антропометрии, калиперометрии и динамометрии, различающиеся в обследованных группах. У пациентов группы сравнения была выявлена закономерная тесная связь с антропометрическими показателями, прежде всего теми, которые связаны с работой ДМ – с размерами грудной клетки и живота. Так показатель МПР коррелировал с показателями окружности шеи ($r = 0,58$; $p = 0,011$), окружности грудной клетки в покое ($r = 0,58$; $p = 0,002$), на вдохе ($r = 0,54$; $p = 0,003$) и выдохе ($r = 0,54$; $p = 0,002$), окружности живота ($r = 0,57$; $p = 0,001$). МЕР коррелировал с окружностью грудной клетки на вдохе ($r = 0,39$; $p = 0,038$) и окружностью живота ($r = 0,42$; $p = 0,027$). У пациентов с ХСН по большинству показателей такая связь утрачивалась прежде всего с МПР и выявлялась с МЕР по показателю окружности шеи ($r = 0,54$; $p = 0,013$) и окружностью грудной клетки на вдохе ($r = 0,43$; $p = 0,034$). В этой группе появлялась связь между показателями силы ДМ – МПР ($r = 0,41$; $p = 0,042$) и МЕР ($r = 0,44$; $p = 0,031$) с толщиной ПЖК в 3-м межреберье по данным калиперометрии. Обращала на себя внимание сильная корреляционная связь между показателями силы ДМ и показателями

кистевой динамометрии в обеих группах. У пациентов с ХСН показатель МПР имел коэффициент корреляции $r = 0,69$ ($p = 0,0001$) с силой правой кисти, $r = 0,69$ ($p = 0,0001$) с силой левой кисти. У пациентов без ХСН, соответственно, $r = 0,58$ ($p = 0,001$) и $r = 0,49$ ($p = 0,008$). Показатель МЕР у больных с ХСН имел связь $r = 0,61$ ($p = 0,001$) с силой правой руки и $r = 0,68$ ($p = 0,0002$) с силой левой руки, в группе сравнения соответственно – $r = 0,67$ ($p = 0,0001$) и $r = 0,64$ ($p = 0,0002$).

Обсуждение полученных результатов

Выявленное преобладание эндоморфного соматотипа у пациентов с начальной и клинически выраженной стадиями ХСН с сохраненной фракцией выброса объясняется степенью развития жировой ткани, поскольку несмотря на отсутствие статистически значимых различий в показателях индекса массы тела в основной группе и группе сравнения, в группе пациентов с ХСН наблюдались более высокие значения распределения подкожно-жировой клетчатки. Это согласуется с результатами исследования I-PRESERVE и более поздними публикациями, согласно которым наличие ожирения наиболее характерно для ХСН с сохраненной фракцией выброса в сравнении с ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка [11, 12].

Полученные антропометрические данные выявили, что слабость ДМ сочетается с одинаковой распространенностью эндоморфного соматотипа у больных с ХСН и в группе сравнения. Слабость ДМ при ХСН сопровождается более высокими значениями N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пропептида по мере увеличения ФК ХСН, что отчасти подтверждается результатами других исследований [13]. С увеличением ФК ХСН увеличивается тенденция к снижению силы инспираторных мышц. Связь слабости ДМ, в частности диафрагмы, с ограничением физической активности у больных ХСН изучалась в работе К. Yamada, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения [14].

В литературе имеются публикации, посвященные изучению изменений инспираторных мышц при ХСН [5]. В. J. Taylor и S. T. Bowen в своей обзорной статье указали, что в ряде исследований были выявлены изменения силы и выносливости ДМ при ХСН, однако часть из них носила экспериментальный характер с изучением только диафрагмы. Вопрос, касающийся силы инспираторных и экспираторных мышц при ХСН, оставался недостаточно изученным. Проведенное исследование показало, что снижение силы инспираторных и экспираторных мышц в два раза чаще встречалось при ХСН, чем в группе сравнения.

Выводы

1. У пациентов с клинически выраженной стадией ХСН с сохраненной фракцией выброса чаще встречался эндоморфный соматотип по сравнению с начальной стадией ($\chi^2 = 3,88; p = 0,049$).

2. У больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса и слабостью дыхательных мышц уровень N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пропептида был выше по сравнению с больными с ХСН с сохраненной фракцией выброса с сохраненной силой инспираторных ($p = 0,05$), так и экспираторных мышц ($p = 0,05$).

3. При увеличении ФК ХСН с сохраненной фракцией выброса возрастает тенденция к снижению силы инспираторных мышц ($F = 3,3; p = 0,027$).

4. У всех обследованных пациентов была выявлена тесная положительная корреляционная связь между силой дыхательных мышц и результатами кистевой динамометрии. При ХСН с сохраненной фракцией выброса была выявлена положительная связь только между МЕР и окружностью шеи, грудной клетки на вдохе, а у пациентов без ХСН параметры антропометрии, связанные с работой дыхательных мышц, коррелировали как с МПР, так и с МЕР.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

- Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano G, Coats AJ. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular research journal*. 2023;118(17):3272–3287. doi: 10/1093/cvr/cvac013
- Резник Е.В., Ушакова Н.А., Ершов Н.С., Крупнова Е.С., Платонова Е.Н., Гаврилова О.В., Голухов Н.Г. Гендерные и возрастные особенности больных с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(1):13–21 [Reznik EV, Ushakova NA, Ershov NS, Krupnova ES, Platonova EN, Gavrilova OV, Golukhov NG. Gender and age characteristics of patients with chronic heart failure in real clinical practice. *RMZh. Meditsinskoye Obzrenie*. 2023;7(1):13–21 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-13-21
- Арутюнов А.Г., Ильина К.В., Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Пчелин В.В., Кулагина Н.П., Токмин Д.С., Тулякова Э.В. Морфофункциональные особенности диафрагмы у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(1):12–21. [Arutyunov AG, Ilyina KV, Arutyunov GP, Kolesnikova EA, Pchelina VV, Kulagina NP, Tokmin DS, Tulyakova EV. Morphofunctional features of the diaphragm in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59(1):12–21 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2019.1.2625
- Lindsay D, Lovegrove C, Dunn M, Bennett J, Pepper J, Yacoub M, Poole-Wilson P. Histological abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm in chronic heart failure. *European heart journal*. 1996;17:1239–1250. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a01542
- Taylor BJ, Bowen ST. Respiratory muscle weakness in patients with heart failure: time to make it standard clinical marker and a need for novel therapeutic interventions? *Journal of cardiac failure*. 2018;24(4):217–218. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.02.007
- Дорохов Р.Н. Соматотипирование детей и подростков. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1986;3:66–71. [Dorokhov RN. Somatotyping of children and adolescents. *Arkhiv Anatomii, Gistologii i Embriologii*. 1986;3:66–71 (In Russ.)].
- Колесников В.А., Руднев С.Г., Николаев Д.В., Анисимова А.В., Година Е.З. О новом протоколе оценки соматотипа по схеме Хит-Картера в программном обеспечении биоимпедансного анализатора состава тела. *Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология*. 2016;4:4–13. [Kolesnikov VA, Rudnev SG, Nikolaev DV, Anisimova AV, Godina EZ. About a new protocol for assessing the somatotype according to the Hit-Carter scheme in the software of the bioimpedance analyzer of body composition. *Moscow University Anthropology Bulletin*. 2016;4:4–13 (In Russ.)].
- Балева Е.С., Алешкина О.Ю., Кром И.Л. Антропометрические предикторы сердечно-сосудистого континуума больных ишемической болезнью сердца. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015;11(4):520–523. [Baleva ES, Aleshkina OYu, Krom IL. Anthropometric predictors of the cardiovascular continuum of patients with coronary heart disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015;11(4):520–523 (In Russ.)].
- Бунак В.В., Нестурх М.Ф., Рогинский Я.Я. Антропология. Краткий курс: Учебное пособие для университетов. Под редакцией В.В. Бунака. Москва: Государственное учебно-педагогическое издательство НАРКОМПРОСа РСФСР, 194–376с. [Bunak VV, Nesturkh MF, Roginsky YaYa. Anthropology. Short course: A textbook for universities. Edited by V.V. Bunak. Moscow: State Educational and Pedagogical Publishing House of the People's Commissariat of the RSFSR, 194–376 s. (In Russ.)].
- Carter JEL. The Heath-Carter anthropometric somatotype: instruction manual. Department of exercise and Nutritional Sciences San Diego State University. San Diego, CA. 92182–7251. U.S.A. 2002;26.
- Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie MB, Carson PE. Body mass index adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection (I-PRESERVE) trial. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(3):324–31. doi: 10/1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959890
- Aryee EK, Ozkan B, Ndumele C. Heart failure and obesity: the latest pandemic. *Cardiovascular diseases*. 2023;78:43–48. doi: 10.1016/j.pcad.2023.05.003
- Воронина Л.П., Полунина Е.А., Белякова И.С. Анализ уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа и эндотелина-1 при хронической сердечной недостаточности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019;26(1):10–13. [Voronina LP, Polunina EA, Belyakova IS. Analysis of the level of the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type and endothelin-1 in chronic heart failure. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;26(1):10–13 (In Russ.)]. doi: 10.24411/1609-2163-2019-16232
- Yamada K, Kinugasa Y, Sota T, Miyagi M, Sugihara S, Kato M, Yamamoto K. Inspiratory muscle weakness is associated with exercise intolerance in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a preliminary study. *Journal of cardiac failure*. 2016;22(1):38–47. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.10.010

УДК 616.72-002.77-078:57.083.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-20-23



Диагностическая ценность определения антител методом иммуноблоттинга у пациентов с ревматоидным артритом

Ю.Р. Ахвердян^{1,2}, Б.В. Заводовский^{1,2}, Е.В. Папичев^{1,2}, Ю.В. Полякова¹, Л.Е. Сивордова¹, С.А. Бедина^{1,2}, Н.Г. Краюшкина²

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Цель: изучение диагностической ценности профиля антиядерных антител при ревматоидном артрите (РА) методом иммуноблоттинга. **Материалы и методы.** Наблюдали 46 пациентов с РА, средний возраст которых составил 34,6 года [21,3–63,2], длительность заболевания – 11,2 года [3,7–19,8], активность по DAS-28 – $3,15 \pm 1,36$ (3,05–3,61) балла. Диагноз РА устанавливался на основании общепринятых клинических рекомендаций. В контрольную группу вошли 28 пациентов с остеоартрозом. При выполнении работы использован набор реагентов для определения антител IgG к ядерным антигенам методом иммуноблоттинга. **Результаты.** У пациентов с РА повышенный уровень антител к RNP/Sm антигену выявляется достоверно чаще в сравнении с группой контроля ($p = 0,007$). Наиболее специфичными тестами для диагностики РА оказались антитела к рибонуклеопротеинам (анти-RNP/Sm) (специфичность 96%, чувствительность 25%) и антитела к рекомбинантному антигену (чувствительность 25%, специфичность 88,1%). Методом ROC-анализа установлено, что точкой, соответствующей оптимальному соотношению чувствительность/специфичность, является значение анти-RNP/Sm = 0. Данному значению соответствует чувствительность 50% и специфичность 73,8%. **Заключение.** Изученные лабораторные тесты, как правило, обладали высокой специфичностью, но достаточно малой чувствительностью. Наиболее специфичным тестом для РА является анти-RNP/Sm. Проведение ROC-анализа позволило выявить, что для диагностики РА тест анти-RNP/Sm имеет средний показатель качества.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, диагностика ревматоидного артрита, лабораторные маркеры ревматоидного артрита, иммуноблоттинг

Поступила в редакцию: 14.03.2024. Получена после доработки: 15.03.2024, 20.03.2024, 26.03.2024, 23.05.2024.

Принята к публикации: 09.07.2024

Для цитирования: Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Папичев Е.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Бедина С.А., Краюшкина Н.Г. Диагностическая ценность определения антител методом иммуноблоттинга у пациентов с ревматоидным артритом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:20–23. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-20-23

Для корреспонденции: Ахвердян Юрий Рубенович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Волгоградского государственного медицинского университета (400138, Волгоград, ул. Землячки, 76); ORCID: 0000-0001-8010-6777; e-mail: doctor_2001@mail.ru

Diagnostic value of antibody immunoblotting detection in rheumatoid arthritis patients

Y.R. Akhverdyan^{1,2}, B.V. Zavodovskiy^{1,2}, E.V. Papichev^{1,2}, J.V. Polyakova¹, L.E. Sivordova¹, S.A. Bedina^{1,2}, N.G. Krayushkina²

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Objective. To assess the diagnostic value of antinuclear antibody (ANA) profiling in rheumatoid arthritis by immunoblotting. **Materials and methods.** In total, 46 patients with rheumatoid arthritis (RA) with a mean age of 34.6 years (21.3–63.2) were observed. The disease duration was 11.2 years (3.7–19.8); the activity according to DAS 28 was 3.15 ± 1.36 (3.05–3.61) points. The RA diagnosis was based on generally accepted clinical guidelines. The control group included 28 patients with osteoarthritis. Laboratory examinations were conducted using a set of reagents to determine IgG antibodies to nuclear antigens by immunoblotting. **Results.** The RA patients showed an increased level of antibodies to the RNP/Sm antigen, with its frequency being significantly higher than in the control group ($p = 0.007$). The most specific testomes for diagnosing RA were anti-RNP/Sm (specificity 96%, sensitivity 25%) and antibodies to the recombinant antigen (sensitivity 25%, specificity 88.1%). The method of ROC analysis found that the value of anti-RNP/Sm = 0 is the point corresponding to the optimal ratio of sensitivity/specificity. This value corresponds to a sensitivity of 50% and a specificity of 73.8%. **Conclusion.** The studied laboratory tests, as a rule, showed high specificity, but rather low sensitivity. The most specific test for RA is anti-RNP/Sm. The conducted ROC analysis showed that the anti-RNP/Sm test has an average quality index for diagnosing RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, rheumatoid arthritis diagnosis, laboratory markers of rheumatoid arthritis, immunoblotting

Received 14 March 2024; Revised 15, 20, 26 March, 23 May 2024; Accepted 9 July 2024

For citation: Akhverdyan Y.R., Zavodovsky B.V., Papichev E.V., Polyakova J.V., Sivordova L.E., Bedina S.A., Krayushkina N.G. Diagnostic value of antibody immunoblotting detection in rheumatoid arthritis patients. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:20–23. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-20-23

Corresponding author: Yury R. Akhverdyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Volgograd State Medical University; Senior Researcher at the Laboratory of Methods for the Treatment and Prevention of Joint Diseases of the Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky (76 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia); ORCID: 0000-0001-8010-6777; e-mail: doctor_2001@mail.ru

Основу патогенеза ревматических заболеваний составляют нарушения клеточных и гуморальных иммунных реакций, которые сопровождаются выработкой аутоантител [1–3]. Практическому врачу крайне важно иметь в своем арсенале набор диагностических лабораторных тестов для скрининга этих заболеваний в общей популяции, их дифференциальной диагностики на ранней стадии, определения активности и прогнозирования тяжести клинической картины [4–7].

В диагностике системных заболеваний соединительной ткани основой для постановки нозологического диагноза являются иммунологические исследования [4]. Антинуклеарные антитела (АНА) к рибонуклеопротеинам имеют важное диагностическое значение при выявлении системных РЗ [6, 8, 9].

Традиционными методами исследования АНА являются скрининговые методы, оценивающие их наличие в сыворотке крови. В последние годы появились новые методы, позволяющие определить тип АНА, имеющийся у пациента. К ним относят метод иммуноферментного анализа, используемый для определения большого количества аутоантител, требующий одномоментного применения нескольких тест-систем [1].

Одним из наиболее распространенных методов является определение всего профиля АНА одномоментно с помощью иммуноблоттинга. Этот метод позволяет выявлять антитела к следующим аутоантигенам: антитела к U1-, U2-, U4-рибонуклеопротеинам (Sm) и белковым компонентам малого ядерного нуклеотида – U1-РНК (RNP), цитоплазматическому антигену (SS-A) (60 кДа), SS-A (52 кДа), белку, связанному с РНК-полимеразой-3 (SS-B), негистоновым хромосомным белкам (топоизомеразе, Scl-70), рекомбинантному антигену для больных полимиозитом (PM) и склеродермией (Scl, PM-Scl), ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), центромерам (CENT-B), нуклеосомам (dsDNA/Histone/Nucleosome), рибосомальному белку Р (RibP), антигенам мембраны митохондрий (AMA-M2) и гистидин-гРНК-синтазе (Jo-1). Однако ценность данного метода недостаточно изучена и требует уточнения [10, 11, 12].

Цель исследования состояла в изучении диагностической ценности определения профиля АНА при ревматоидном артрите методом иммуноблоттинга.

Материалы и методы

Наблюдали 46 пациентов с ревматоидным артритом (РА), средний возраст которых составил 34,6 года [21,3–63,2], из них 43 (93,47%) женщины и 3 (6,52%) мужчин. Длительность заболевания составила

11,2 года [3,7–19,8], активность по DAS28 (Disease Activity Score-28) $3,15 \pm 1,36$ (3,05–3,61) балла, индекс массы тела составил $26,7 \text{ кг/м}^2$ [21,5–53,7]. Диагноз РА устанавливался на основании общепринятых клинических рекомендаций. Все пациенты с РА получали стандартную базисную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям, в большинстве случаев в качестве базисной терапии применялся метотрексат. В группу сравнения вошли 28 пациентов (23 (82,1%) женщины и 5 (17,9%) мужчин) с остеоартритом 0–1 степени тяжести (гонартрозом и остеоартритом суставов кисти). Средний возраст больных группы сравнения составил 28,9 года [19,2–57,4]. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. Поскольку критерием исключения для группы сравнения было наличие системных заболеваний соединительной ткани, с точки зрения аутоиммунной патологии группу сравнения можно считать условно здоровыми лицами. Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» (протокол № 73 от 02.05.2023 г.).

При выполнении работы был использован набор реагентов для определения антител IgG к ядерным антигенам методом иммуноблоттинга (EUROLINE ANA Profile 3 (IgG), кат № DL 1590-1601-3), с помощью которого определялись следующие виды антител: RNP, Sm, SS-A native, Ro-52 recombinant, SS-B, Scl-70, PM-Scl100, Jo-1, CENPB, PCNA, dsDNA, NUC, HI, RIB, AMA-M2.

Статистические расчеты производились с использованием программы Statistica 10.0. Статистическая обработка данных включала определение нормальности распределения данных методом анализа гистограмм, проведения теста Колмогорова – Смирнова. Показатели, подверженные нормальному распределению, представлены в форме $M \pm SD$ (95% ДИ), ненормальному – Me [Q1–Q3]. Достоверность различия между качественными характеристиками проводилась с использованием критерия χ^2 , количественные показатели анализировались с помощью дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты исследования

У пациентов с РА повышенный уровень антител к RNP/Sm антигену выявляется достоверно чаще в сравнении с группой контроля ($p = 0,007$). В группе сравнения не было выявлено повышения уровня ни одного вида антинуклеарных антител.

Мы определили чувствительность и специфичность лабораторных тестов при РА, что позволило выявить наиболее оптимальный метод, максимально подходящий для диагностики конкретной нозологии. Чувствительность теста определяется по формуле, которая показывает долю достоверных диагностических показателей пациентов с данным заболеванием.

Таблица
Чувствительность и специфичность тестов на антитела при РА

Антигены	Ч ¹	С ²
RNP/Sm	25,0%	96,0%
Sm	25,0%	90,5%
SS-A native	0,0%	83,3%
Ro-52 recombinant	25,0%	88,1%
SS-B	0,0%	92,9%
Scl-70	0,0%	–
PM-Scl100	0,0%	95,0%
Jo-1	0,0%	97,6%
CENP B	0,0%	–
PCNA	0,0%	–
dsDNA	0,0%	94,4%
NUC	0,0%	94,4%
HI	0,0%	94,4%
RIB	0,0%	94,4%
AMA-M2	0,0%	–

1Ч – чувствительность теста, 2С – специфичность

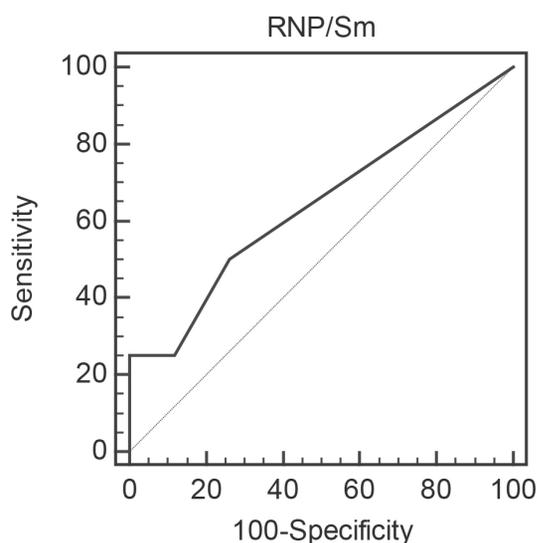


Рис. Диагностическая ценность определения анти-RNP/Sm при РА. Основные описательные характеристики ROC-кривой: площадь под ROC-кривой – 0,636905; стандартная ошибка – 0,162; доверительный интервал – 0,482010 – 0,773478.

Специфичность определяется процентным содержанием достоверно отрицательных показателей среди заведомо здоровых лиц.

Обнаружено, что наиболее специфичным тестом для диагностики РА является анти-RNP/Sm (специфичность 96%), однако тест обладает низкой чувствительностью – 25% (таблица). Сходная диагностическая ценность и у антител к рекомбинантному антигену (чувствительность 25%, специфичность 88,1%).

Диагностическая ценность лабораторного теста, показавшего наилучшие характеристики для выявления РА, определялась методом ROC-анализа. Вычисление площади под кривой (AUC-Area Under Curve) позволяет сделать вывод о прогностической значимости лабораторного теста (рис.).

Качество лабораторного теста характеризует значение площади под ROC-кривой, а оптимальному соотношению чувствительность/специфичность соответствует анти-RNP/Sm = 0. Отсюда следует, что тест анти-RNP/Sm для диагностики РА обладает чувствительностью 50% и специфичностью 73,8%. Проведение ROC-анализа позволило выявить, что для диагностики РА тест анти-RNP/Sm имеет средний показатель качества.

Обсуждение полученных данных

В настоящее время исследование АНА служит основным тестом для диагностики системных аутоиммунных ревматических заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии, болезни/синдрома Шегрена, идиопатических воспалительных миопатий, смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ) и перекрестных синдромов.

Известно, что антитела к RNP, Sm, а также комплексу RNP/Sm могут быть выявлены у больных РА, однако их диагностическое значение, по данным разных авторов, достаточно противоречиво.

В ходе нашего исследования методом иммуноблоттинга было выявлено, что у пациентов с РА аутоантитела к экстрагируемым ядерным антигенам определялись статистически достоверно чаще, чем у лиц группы сравнения ($p = 0,007$) и частота выявления данных аутоантител составила около 25% случаев. С одной стороны, данный относительно небольшой процент положительных результатов не позволяет использовать методику в качестве диагностической для выявления пациентов с РА в популяции. С другой стороны, принято считать, что наличие положительных результатов определения антител к Sm является специфичным серологическим маркером для СКВ, а определение антител к RNP и комплекса RNP/Sm – для СЗСТ. При получении положительного результата к вышеуказанным антителам существует возможность автоматического исключения диагноза РА.

Необходимо отметить, что результаты настоящей работы не зависят от проводимой базисной терапии. Все пациенты получали метотрексат, который не влияет на повышение уровня АНА.

Изученные лабораторные тесты, как правило, обладали высокой специфичностью, но достаточно малой чувствительностью. Наиболее специфичным тестом для РА является анти-RNP/Sm. Мы считаем чрезмерным использование данных антител для диагностики РА, поскольку они обладают относительно небольшой чувствительностью (до 50%). Однако положение о том, что определенные виды АНА специфичны исключительно для СКВ и ряда других аутоиммунных заболеваний, но не для РА, возможно, нуждается в определенной корректировке.

Заключение

Тесты АНА можно использовать для подтверждения конкретного нозологического диагноза у пациента с уже выявленным ревматологическим заболеванием, однако для скрининговых исследований с целью выявления ревматологической патологии в популяции данные тесты использовать не вполне рационально. При получении положительной реакции на анти-RNP/Sm результаты интерпретируются исключительно в контексте с клиническими данными и при необходимости назначаются дополнительные исследования согласно клиническим рекомендациям по диагностике РА.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЗБВ, АЮР

Сбор и анализ информации – ПЮВ, СЛЕ, КНГ

Статистическая обработка – ПЕВ

Написание текста – АЮР, БСА

Редактирование – АЮР

Литература / References

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Федеральные клинические рекомендации. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний 2015 – М.: ГЭОТАР-Медиа, 34 с. [Alexandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Federal clinical guidelines. Laboratory diagnosis of rheumatic diseases, Moscow: Geotar-Media, 2015 (In Russ.)].
2. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):17–23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863
3. Лапин С.В., Мазинг А.В., Булгакова Т.В., Суркова Е.А., Блинова Т.В., Холопова И.С., Напалкова О.С., Лернер М.Ю., Тотолян А.А., Эмануэль В.Л. Клинические рекомендации по лабораторной диагностике аутоиммунных заболеваний. Москва, 2014. 22 с. [Lapin SV, Mazing AV, Bulgakova TV, Surkova EA, Blinova TV, Holopova IS, Napalkova OS, Lerner MYu, Totolyan AA, Emanuel' VL. Clinical guidelines for the laboratory diagnosis of autoimmune diseases, Moscow, 2014 (In Russ.)].
4. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П., Денисова Р.В., Подчерняева Н.С., Сухоруких О.А., Шубина Л.С. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17 (1):19–37. [Alekseeva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, Denisova RV, Podchernyaeva NS, Suhorukih OA & Shubina LS. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 1. *Current Pediatrics.* 2018;17 (1):19–37 (In Russ.)].
5. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В. и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):5–14. [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58 (1):5–14 (In Russ.)].
6. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(3):352–61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003
7. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, et al. 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(9):1151–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
8. Choi MY, Cui J, Costenbader K, et al. Different indirect immunofluorescence ANA substrate performance in a diagnostic setting of patients with SLE and related disorders: retrospective review and analysis. *Lupus Science & Medicine* 2020;7:e000431. doi: 10.1136/lupus-2020-000431
9. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing – misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(8):495–502. doi: 10.1038/nrrheum.2017.74
10. Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Carballo OG, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, Fritzler MJ, Herold M, Mimori T, Satoh M, Andrade LE, Chan EK, Conrad K. International consensus on ANA patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Auto Immun Highlights.* 2016;7(1):1. doi: 10.1007/s13317-016-0075-0
11. Konieczna I, Relich I, Durajski M, Lechowicz L, Chrapek M, Gaweda J, Fraczyk J, Kaminski ZJ. Novel tool in rheumatoid arthritis diagnosis-The usage of urease flap region peptidomimetics. *J Pept Sci.* 2018;24(6):e3084. doi: 10.1002/psc.3084

УДК 612.014.463:615.076.9

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-24-28



Влияние натрия бензоата на ультраструктуру биоминерала дентина нижнего резца крыс и возможности его коррекции

В.В. Бибик

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, ЛНР, Россия

Цель: установить изменения ультраструктуры биоминерала дентина нижнего резца белых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата (sodium benzoate, SB) и обосновать возможности их коррекции мексидолом (МД) либо тиотриазолином (ТТЗ). **Материалы и методы.** Использовано 140 крыс-самцов массой 200–210 г, которые внутривенно получали SB в дозе 100 мг/кг/сутки, а также внутривенно МД (50 мг/кг/сутки) и ТТЗ (117,4 мг/кг/сутки). Ультраструктуру биоминерала дентина нижнего резца изучали методом рентгеноструктурного анализа. **Результаты.** После 60-суточного введения SB расчет размеров блоков когерентного рассеивания кристаллитов (РБКР) были больше контроля с 3-х по 24-е сутки реадaptации на 6,06, 7,88, 6,58 и 4,08%, а коэффициент микротекстурирования (КМТ) с 3-х по 45-е сутки – меньше на 8,23, 6,53, 8,12, 6,77 и 4,90%. При введении МД КМТ дентина с 10-х по 45-е сутки превышал значения группы без коррекции на 2,75, 3,31, 3,64 и 3,31%. При введении ТТЗ РБКР с 3-х по 15-е сутки уменьшались на 3,87, 5,23 и 4,80%, а КМ с 3-х по 45-е сутки возрастал на 2,76, 3,43, 3,83, 4,09 и 3,33%. **Заключение.** Энтеральное введение SB сопровождается дестабилизацией биоминерала дентина нижних резцов крыс. Введение МД и ТТЗ сглаживает изменения ультраструктуры биоминерала дентина. Применение ТТЗ является более эффективным.

Ключевые слова: крысы, бензоат натрия, дентин нижнего резца, биоминерал, ультраструктура, мексидол, тиотриазолин

Поступила в редакцию: 11.06.2024. Получена после доработки 27.06.2024. Принята к публикации: 10.07.2024

Для цитирования: Бибик В.В. Влияние натрия бензоата на ультраструктуру биоминерала дентина нижнего резца крыс и возможности его коррекции. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:24–28. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-24-28

Для корреспонденции: Бибик Валерий Васильевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики и медицинской реабилитации Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки (91045, РФ, ЛНР, г. Луганск, кв. 50 лет Обороны Луганска, 1r); ORCID: 0009-0006-0490-6063; тел. +7 (959) 107-14-71; e-mail: jnica@mail.ru

Effect of sodium benzoate injections on the dentin biomineral ultrastructure of the lower incisor in white rats and its correction possibilities

V.V. Bibik

Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, LPR Republic, Russian

Objective. To establish changes in the dentin biomineral ultrastructure of the lower incisor of white rats after a 60-day period of sodium benzoate (SB) injections and to substantiate the possibility of their correction with mexidol (MD) or thiotriazoline (TTZ). **Materials and methods.** 175 male rats weighing 200–210 g were used. SB was injected at a dose of 100 mg/kg/day, MD at a dose of 50 mg/kg/day, and TTZ at a dose of 117.4 mg/kg/day. The dentin biomineral ultrastructure of the lower incisor was studied by XRD analysis. **Results.** After a 60-day administration of SB, the crystallite sizes were larger than those in the control group from days 3 to 24 of readaptation by 6.06%, 7.88%, 6.58%, and 4.08%; the microtexturing coefficient (MC) from days 3 to 45 was lower by 8.23%, 6.53%, 8.12%, 6.77% and 4.90%. With the introduction of MD, dentin MC from days 10 to 45 exceeded the values of the control group by 2.75%, 3.31%, 3.64%, and 3.31%. With the introduction of TTZ, crystallite sizes from 3 to 15 days decreased by 3.87%, 5.23%, and 4.80%, and MC from 3 to 45 days increased by 2.76%, 3.43%, 3.83%, 4.09%, and 3.33%. **Conclusion.** SB injections to experimental animals is accompanied by destabilization of the dentin biomineral of the lower incisors. The introduction of MD or TTZ mitigates changes in the dentin biomineral ultrastructure. The use of TTZ was shown to be more effective.

Keywords: rats, sodium benzoate, lower incisor dentin, biomineral, ultrastructure, mexidol, thiotriazoline

Received 11 June 2024; Revised 27 June 2024; Accepted 10 July 2024

For citation: Bibik V.V. Effect of sodium benzoate injections on the dentin biomineral ultrastructure of the lower incisor in white rats and its correction possibilities. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:24–28. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-24-28

Corresponding author: Valery V. Bibik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of General Medical Practice and Medical Rehabilitation Saint Luka Lugansk State Medical University (1g, 50-letiya Oborony of Lugansk Street, Lugansk, 91045, Russia); ORCID: 0009-0006-0490-6063; tel. +7 (959) 107-14-71; e-mail: jnica@mail.ru

Натрия бензоат (sodium benzoate, SB) (по международной номенклатуре – E211) обладает антибактериальными и противогрибковыми свойствами и поэтому применяется как консервант для пищевых продуктов

[1]. Допустимой границей его потребления считается 0–5 мг/кг массы тела [2].

Как правило, SB используется для хранения продуктов с кислым pH и добавляется в газированные напитки,

соусы, майонез, маргарин, томатную пасту и фруктовые консервы. В натуральном виде он также содержится в корице, грибах, клюкве, чернике и гвоздике [3].

В последние годы появляются сведения о его токсическом и аллергенном влиянии на организм человека [1, 2, 4]. Помимо этого, доказаны мутагенные и генотоксические эффекты SB [5, 6].

Длительное употребление SB в высоких дозировках сопровождается структурно-функциональным нарушением костей, суставов и органов эндокринной системы. Имеются также данные о нарушении прочности комплекса нижняя челюсть/нижний резец [7–11]. Однако сведения об изменении ультраструктуры минерализованных тканей зуба после длительного применения SB в открытом доступе не найдены.

Цель исследования – установить изменения биоминерала дентина нижнего резца (БМДНР) на кристаллическом уровне структурной организации после 60-суточного введения SB и обосновать возможности применения мексидола (МД) либо тиотриазолина (ТТЗ) для их коррекции.

Материалы и методы

В эксперименте использовано 140 самцов белых крыс с начальной массой тела 200–210 г. Животных распределяли на несколько групп. Группу SB 1000 составили крысы, которым внутривентриально вводили 1 мл SB в дозе 1000 мг/кг/сутки; группы SB 1000М и SB 1000Т – крысы, которым одновременно с введением SB внутривентриально вводили МД в дозе 50 мг/кг/сутки либо ТТЗ в дозе 117,4 мг/кг/сутки. Контроль составляли интактные животные. В исследовании использовали SB (Eastman Chemical BV, Нидерланды); МД (ООО Медицинский центр «Эллара», Российская Федерация, № UA/1348/02/01; ТТЗ (ООО «Озон», Российская Федерация, № ЛП-006907-070421).

Дозы использованных препаратов рассчитывали с учетом видовой чувствительности по рекомендациям Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевых [12].

Животные содержались в виварии Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации 1975 года и редакции 1983 года, а также приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2010-8-23.708-н «О лабораторном регулировании». Протокол исследования был утвержден на заседании местного независимого этического комитета ГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 18.12.2023 г.).

В конце каждого срока по 7 животных из группы выводили из эксперимента под эфирным наркозом, сепарировали нижние резцы, с помощью бормашины с их поверхности удаляли эмаль и цемент и исследовали на установке ДРОН-2,0 с гониометрической приставкой ГУР-5. Применяли рентгеновскую трубку с $K\alpha$ излучением меди с длиной волны 0,1542 Нм,

а также напряжением и силой анодного тока 30 кВ и 20 А. В угловом промежутке с 2 до 37° при скорости записи 1° в 1 минуту записывали дифрагированные рентгеновские лучи. Измеряли наиболее выраженные пики дифракции биоминерала дентина и по их характеристикам вычисляли размеры блоков когерентного рассеивания (РБКР), размеры элементарных ячеек (РЭЯ) БМДНР и коэффициента микротекстурирования (КМТ) с использованием метода соотношения рефлексов [13].

Статистическую обработку проводили с помощью программы «Statistica 10.0» (Statsoft, USA) с вычислением средних величин (M), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием t -критерия Стьюдента. За достоверную принималась разность средних значений при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Введение SB в дозе 1000 мг/кг/сут в течение 60 суток внутривентриально экспериментальным животным сопровождалось нарушением ультраструктуры БМДНР (табл. 1).

В группе SB 1000 РЭЯ БМДНР вдоль оси a с 3-х по 45-е сутки периода реадaptации были больше значений группы контроля на 0,19, 0,19, 0,17, 0,23 и 0,15%, а размеры вдоль оси c с 3-х по 24-е сутки – на 0,22, 0,25, 0,21 и 0,21%. РБКР БМДНР также превышали значения группы контроля с 3-х по 24-е сутки периода реадaptации на 6,06, 7,88, 6,58 и 4,08%. Наконец, КМТ БМДНР с 3-х по 45-е сутки периода реадaptации был меньше значений контрольной группы на 8,23, 6,53, 8,12, 6,77 и 4,90% (табл. 1).

Внутрибрюшинное введение МД в дозе 50 мг/кг/сутки либо ТТЗ в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной заправкой SB сопровождалось тенденцией к восстановлению ультраструктуры БМДНР.

В сравнении с группой SB 1000 у животных группы SB 1000М статистически значимые изменения ультраструктуры БМДНР определялись во все сроки периода реадaptации (табл. 1).

РЭЯ БМДНР вдоль оси a к 10-м и 24-м суткам периода реадaptации были меньше значений группы SB 1000 на 0,13 и 0,14%, а размеры вдоль оси c к 3-м суткам – на 0,11%. КМТ от 10-х до 45-х суток периода реадaptации превышал значения группы SB 1000 на 2,75, 3,31, 3,64 и 3,31%.

В сравнении с группой SB 1000 в группе SB 1000Т статистически значимые отличия показателей ультраструктуры БМДНР выявлены от 3-х до 45-х суток периода реадaptации.

РЭЯ БМДНР вдоль оси c к 3-м и 10-м суткам периода реадaptации были меньше значений группы SB 1000 на 0,16 и 0,15%, а РЭЯ вдоль оси a к 10, 24 и 45-м суткам – на 0,13, 0,16 и 0,11%. РБКР БМДНР также с 3-х по 15-е сутки периода реадaptации были меньше значений группы SB 1000 на 3,87, 5,23 и 4,80%. Наконец,

Таблица 1

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца (РЭЯ БМДНР) крыс после 60-суточной затравки SB ($X \pm Sx$)

Группа	Сроки, сутки	РЭЯ БМДНР	
		вдоль оси а, 10^{-10} М	вдоль оси с, 10^{-10} М
Контроль	3	9,362 ± 0,002	6,821 ± 0,003
	10	9,364 ± 0,003	6,822 ± 0,003
	15	9,366 ± 0,003	6,823 ± 0,003
	24	9,366 ± 0,002	6,825 ± 0,003
	45	9,368 ± 0,003	6,827 ± 0,002
SB 1000	3	9,3809 ± 0,004 [^]	6,836 ± 0,003 [^]
	10	9,382 ± 0,003 [^]	6,839 ± 0,003 [^]
	15	9,381 ± 0,003 [^]	6,837 ± 0,003 [^]
	24	9,388 ± 0,002 [^]	6,839 ± 0,003 [^]
	45	9,382 ± 0,004 [^]	6,836 ± 0,003
SB 1000M	3	9,373 ± 0,004 [^]	6,828 ± 0,002 [*]
	10	9,370 ± 0,002 [*]	6,830 ± 0,003
	15	9,374 ± 0,003 [^]	6,832 ± 0,003
	24	9,375 ± 0,003 ^{*^}	6,834 ± 0,002 [^]
	45	9,373 ± 0,003	6,833 ± 0,004
SB 1000T	3	9,371 ± 0,003	6,825 ± 0,003 [*]
	10	9,370 ± 0,002 [*]	6,829 ± 0,003 [*]
	15	9,373 ± 0,003	6,829 ± 0,003
	24	9,373 ± 0,002 ^{*^}	6,830 ± 0,003
		9,372 ± 0,002 [*]	6,828 ± 0,004

Примечание: * – достоверное отличие от группы контрольных животных ($p < 0,05$); ^ – достоверное отличие от аналогичной группы, получавшей пищевые добавки без применения корректоров ($p < 0,05$).

КМТ от 3-х до 45-х суток периода реадaptации превышал значения группы SB 1000 на 2,76, 3,43, 3,83, 4,09 и 3,33% (табл. 2).

Обсуждение полученных результатов

Данные нашего исследования показывают, что внутрижелудочное введение экспериментальным животным SB в дозе 1000 мг/кг/сут в течение 60 суток приводит к дестабилизации ультраструктуры БМДНР. Это проявляется в увеличении РБКР и РЭЯ, а также снижении КМТ БМДНР. Эти признаки максимально выражены к 3–10-м суткам после окончания затравки, а затем восстанавливаются. Однако и к 45-м суткам сохраняются статистически значимые отличия от значений в контрольной группе.

SB, поступая в организм, индуцирует проявления окислительного стресса и нарушает внутриклеточный синтез АТФ [14], вероятно, и в одонтоблaстах нижнего резца, что приводит к нарушению процесса минерализации и изменению в ультраструктуре биологических минералов дентина. После прекращения затравки SB ультраструктура БМДНР постепенно восстанавливается.

В этом случае профилактическое корректирующее воздействие МД на ультраструктуру БМДНР объясняется антиоксидантными, мембранопротекторными и антигипоксическими свойствами [7]. Для ТТЗ его аналогичные свойства выражены сильнее, чем и объясняется более эффективным корректирующим эффектом [8].

Заключение

Внутрижелудочное введение лабораторным животным SB в дозе 1000 мг/кг/сут на протяжении 60 суток сопровождается дестабилизацией ультраструктуры БМДНР, которая максимально выражена к 3–10-м суткам после окончания затравки, после чего она постепенно восстанавливается.

Внутрибрюшинное введение МД в дозе 50 мг/кг/сутки на фоне введения SB сопровождается признаками восстановления ультраструктуры БМДНР, которые выражены от 3-х до 45 суток периода реадaptации.

Введение ТТЗ в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с SB также сопровождается восстановлением ультраструктуры БМДНР, которое проявляется от 3-х до 45 суток периода реадaptации и выражено в большей степени, чем при использовании МД.

Таблица 2

Кристаллографические параметры биоминерала дентина нижнего резца крыс после 60-суточной введения SB ($X \pm Sx$)

Группа	Сроки, сутки	РБКР, нМ	КМТ, у. е.
Контроль	3	29,13 ± 0,35	0,5553 ± 0,0040
	10	29,16 ± 0,38	0,5495 ± 0,0084
	15	29,57 ± 0,31	0,5604 ± 0,0042
	24	29,90 ± 0,32	0,5622 ± 0,0048
	45	30,17 ± 0,32	0,5657 ± 0,0044
SB 1000	3	30,90 ± 0,43 [^]	0,5096 ± 0,0043*
	10	31,46 ± 0,43 [^]	0,5137 ± 0,0041*
	15	31,52 ± 0,39 [^]	0,5149 ± 0,0034*
	24	31,12 ± 0,43 [^]	0,5241 ± 0,0040*
	45	31,16 ± 0,47	0,5380 ± 0,0042*
SB 1000M	3	29,91 ± 0,37	0,5206 ± 0,0053*
	10	30,25 ± 0,37	0,5278 ± 0,0037 [^]
	15	30,47 ± 0,34	0,5319 ± 0,0045 [^]
	24	30,80 ± 0,36	0,5432 ± 0,0037 [^]
	45	31,11 ± 0,41	0,5558 ± 0,0043 [^]
SB 1000T	3	29,70 ± 0,28*	0,5236 ± 0,0044*
	10	29,81 ± 0,25*	0,5313 ± 0,0039 [^]
	15	30,00 ± 0,33*	0,5346 ± 0,0040 [^]
	24	30,22 ± 0,39	0,5456 ± 0,0040 [^]
	45	31,26 ± 0,29 [^]	0,5560 ± 0,0040 [^]

Примечание: РБКР – размеры блоков когерентного рассеивания, КМТ – коэффициента микротекстурирования.

* – здесь и далее обозначает достоверное отличие от группы контрольных животных ($p < 0,05$); [^] – здесь и далее – достоверное отличие от аналогичной группы, получавшей пищевые добавки без применения корректоров ($p < 0,05$).

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Walczak-Nowicka ŁJ, Herbet M. Sodium Benzoate—Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review. *Nutrients*. 2022; 14(7): 1497. doi: 10.3390/nu14071497
2. Lennerz B, Vafai SB, Delaney NF, Clish CB, Deik AA, Pierce KA, Ludwig DS, Mootha VK. Effects of Sodium Benzoate, a Widely Used Food Preservative, on Glucose Homeostasis and Metabolic Profiles in Humans. *Mol. Genet. Metab*. 2015;114:73–9. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.010
3. Shahmohammadi M, Javadi M, Nassiri-Asl M. An Overview on the Effects of Sodium Benzoate as a Preservative in Food Products. *Biotechnol. Health Sci*. 2016;3:7–11. doi: 10.17795/bhs-35084
4. Zhao K, Chen Y, Hong S, Yang Y, Xu J, Yang H, Zhu L, Liu M, Xie Q, Tang X. Characteristics of β -Oxidative and Reductive Metabolism on the Acyl Side Chain of Cinnamic Acid and Its Analogues in Rats. *Acta Pharmacol. Sin*. 2019;40:1106–18. doi: 10.1038/s41401-019-0218-8
5. Zengin N, Yüzbaşıoğlu D, Unal F, Yılmaz S, Aksoy H. The Evaluation of the Genotoxicity of Two Food Preservatives: Sodium Benzoate and Potassium Benzoate. *Food Chem. Toxicol*. 2011;49:763–9. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.040
6. Pongsavee M. Effect of Sodium Benzoate Preservative on Micronucleus Induction, Chromosome Break, and Ala40Thr Superoxide Dismutase Gene Mutation in Lymphocytes. *BioMed Res. Int*. 2015;2015:103512. doi: 10.1155/2015/103512
7. Бибик В.В. Рост и формообразование нижней челюсти у белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2022;20(3):90–4. [Bibik VV. Growth and formation of the mandible when causing a tibial defect in white rats after a defect in the tibia after a 60-day administration of sodium benzoate or tartrazine. *Morfologicheskii Al'manakh Imeni V.G. Koveshnikova*. 2022;20(3):90–4. (In Russ.)]
8. Бибик В.В. Структура мышечного хряща нижней челюсти белых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2023;21(2):102–7. [Bibik VV. Structure of the condylar cartilage of the mandible in white rats after 60 days of administration of sodium benzoate or tartrazine. *Morfologicheskii Al'manakh Imeni V.G. Koveshnikova*. 2023;21(2):102–7. (In Russ.)]
9. Бибик В.В., Лузин В.И. Влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения бензоата натрия на прочность комплекса нижней резец/нижняя челюсть у белых крыс. *Университетская клиника*. 2023;2(47):14–9. [Bibik VV, Luzin VI. The effects of a defect in the tibia after 60-day sodium benzoate intake on strength of incisor/mandible complex in rats. *University Clinic*. 2023;2 (47):14–9. (In Russ.)]
10. Лукьянцева Г.В., Лузин В.И., Морозов В.Н. Влияние 60-дневного введения бензоата натрия на прочностные харак-

- теристики костей скелета белых крыс в период реадaptации. *Травма*. 2014;15(3):30-2. [Lukyantseva GV, Luzin VI, Morozov VN. Effect of 60-day administration of sodium benzoate on strength properties of skeletal bones of albino rats during readaptation. *Trauma*. 2014;15(3):30-2. (In Russ.)]
11. Морозов В.Н., Морозова Е.Н., Тверской А.В., Заболотная С.В., Тверская А.В. Ультрамикроскопические особенности строения тироцитов щитовидной железы крыс после 60-дневной интоксикации бензоатом натрия. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(1):162-6. [Morozov VN, Morozova EN, Tverskoi AV, Zabolotnaya SV, Tverskaya AV. Ultramicroscopic features of thyrocytes structure of rat's thyroid gland after 60-days sodium benzoate administration. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2022;19(1):162-6. (In Russ.)]
 12. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности. *Доклады АН СССР*. 1979;247(6):1513-6. [Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. Dosing of substances for mammals according to the constant of biological activity. Reports of the USSR Academy of Sciences. 1979;247(6):1513-6. (In Russ.)]
 13. Астраханцев Д.А., Лузин В.И. Оценка влияния концентрации марганца в материале ок-015, имплантированном в большеберцовую кость, на изменение показателей ультраструктуры биоминералов нижней челюсти и нижнего резца. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2019;17(4):91-4. [Astrakhtantsev DA, Luzin VI. Assessment of the effect of the concentration of manganese in the material ok-015 implanted in the tibia on the change in the ultrastructure of the biomineral materials of the lower jaw and lower incisor. *V.G. Koveshnikov Morphological Almanac*. 2019;17(4):91-4. (In Russ.)]
 14. Piper JD, Piper PW. Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2017;16:868-80. doi: 10.1111/1541-4337.12284

УДК 616.145.154-005.6-02:550.385

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-29-33



Прогностический алгоритм оценки риска окклюзий ретинальных вен при геомагнитных возмущениях

О.В. Коленко^{1,2,3}, Н.В. Помыткина^{1,3}, Е.Л. Сорокин^{1,3}, Я.Е. Пашенцев¹¹ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Хабаровский филиал, Хабаровск, Россия² Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия³ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Цель: Создание скрининг-прогностического алгоритма риска окклюзий ретинальных вен при геомагнитных возмущениях у пациентов с артериальной гипертензией. **Материалы и методы.** Обследованы 1512 пациентов с артериальной гипертензией 1–4-й стадий. В течение 3 лет у 391 пациента развились ретинальные венозные окклюзии. Проведено сравнительное изучение параметров системной и регионарной гемодинамики, микроциркуляторных показателей глаз данных пациентов как в условиях магнитоспокойной обстановки, так и при геомагнитных возмущениях. Для моделирования реакции микроциркуляторного русла на стресс проводилась функциональная фармакологическая инстилляция проба 10% раствором ирифрина. Для оценки геомагнитной обстановки использовался K_p -индекс, объективно характеризующий колебания магнитного поля Земли за трехчасовой интервал времени. Применялась Международная классификация значений K_p . **Результаты.** Для статистического анализа отобрано 78 исследуемых признаков системной, регионарной гемодинамики и микроциркуляции. Выявлена прогностическая значимость 30 исследуемых признаков. Сформированы обучающая ($n = 1434$) и экзаменационная группы ($n = 78$ чел.). На основе обучающей группы был сформирован прогностический алгоритм. Установлен ряд закономерностей, позволяющих создать систему выявления риска возникновения тромбоза ретинальных вен при геомагнитных возмущениях у пациентов с гипертонической болезнью. Для выяснения наличия риска окклюзии ретинальных вен разработан коэффициент. Чувствительность алгоритма составила 89%, специфичность – 94%. **Заключение.** Сформирован прогностический алгоритм выявления риска окклюзионных поражений ретинальных вен при геомагнитных возмущениях для пациентов с артериальной гипертензией, с высокими чувствительностью и специфичностью 89 и 94%.

Ключевые слова: геомагнитные возмущения, прогнозирование риска формирования тромбоза ретинальных вен, микроциркуляция глаза, лазерная доплеровская флоуметрия

Поступила в редакцию: 29.05.2023. Получена после доработки: 13.06.23. Принята к публикации: 4.07.23

Для цитирования: Коленко О.В., Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е. Прогностический алгоритм оценки риска окклюзий ретинальных вен при геомагнитных возмущениях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:29–33. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-29-33

Для корреспонденции: Коленко Олег Владимирович – д.м.н., директор Хабаровского филиала НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211); тел. 4 (212) 905-617; ORCID: 0000-0001-7501-5571; e-mail: naukakhvnmntk@mail.ru

Prognostic algorithm for risk assessment of retinal vein occlusion under geomagnetic perturbations

O.V. Kolenko^{1,2,3}, N.V. Pomytkina^{1,3}, E.L. Sorokin^{1,3}, Ya.E. Pashentsev¹¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia² Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia³ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Aim. To develop a screening and prognostic algorithm for assessing the risk of retinal vein occlusion in patients with arterial hypertension under the conditions of geomagnetic disturbances. **Material and methods.** In total, 1512 patients with arterial hypertension of 1–4 stages were examined. Within the period of three years, 391 patients developed retinal venous occlusions. The parameters of systemic and regional hemodynamics in these patients, as well as ocular microcirculatory function, were compared both in a magnetically calm environment and during geomagnetic disturbances. To simulate the response of microcirculatory bed to stress, a functional pharmacological instillation test with a 10% Iirifrin solution was performed. To assess the geomagnetic situation, the K_p index was used, which objectively characterizes fluctuations of the Earth's magnetic field over a 3h time interval. The International Classification of K_p values was used. **Results.** For statistical analysis, 78 studied signs of systemic, regional hemodynamics, and microcirculation were selected. The prognostic significance of 30 studied signs was revealed. A training group (1434 people) and an examination group (78 people) were formed. Based on the training group, a predictive algorithm was formed. A number of regularities were established, which can be used to create a system for risk assessment of retinal vein thrombosis during geomagnetic disturbances in patients with hypertension. To determine the risk of retinal vein occlusion, a coefficient was developed. The algorithm showed the sensitivity and specificity of 89% and 94%, respectively. **Conclusion.** A prognostic algorithm with high sensitivity and specificity for assessing the risk of occlusive lesions of the retinal veins during geomagnetic disturbances in patients with arterial hypertension is proposed.

Keywords: geomagnetic disturbances, risk prediction of retinal vein thrombosis, eye microcirculation, laser Doppler flowmetry

Received 29 May 2023; Revised 13 June 2023; Accepted 4 July 2023

For citation: Kolenko O.V., Pomytkina N.V., Sorokin E.L., Pashentsev Ya.E. Prognostic algorithm for risk assessment of retinal vein occlusion under geomagnetic perturbations. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:29–33. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-29-33

Corresponding author: Oleg V. Kolenko, Dr. Sci. (Med.), Head of Khabarovsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (211 Tikhokeanskaya str., Khabarovsk, 680033, Russia); ORCID: 0000-0001-7501-5571; phone: (4212) 905-617, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

Окклюзии вен сетчатки занимают большую долю сосудистой патологии органа зрения [1–3]. Их последствия чреваты необратимым и выраженным снижением зрения. Это указывает на необходимость выяснения предикторов риска их формирования. В патогенезе ретинальных венозных окклюзий одними из важных факторов считаются гемодинамические расстройства в системе глазничной артерии [3, 4].

На функционирование сердечно-сосудистой системы оказывает влияние состояние магнитного поля Земли [5]. Показано, что геомагнитные возмущения влияют также на системный и регионарный кровоток глаза. При углубленном изучении состояния системной и регионарной гемодинамики и микроциркуляции глаза у пациентов с тромбозами ретинальных вен и у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) были выявлены их определенные закономерности в периоды геомагнитных возмущений [6–12].

Цель работы – создание скрининг-прогностического алгоритма риска возникновения окклюзий ретинальных вен при геомагнитных возмущениях у пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

Материалы и методы

В исследовании участвовали пациенты с артериальной гипертензией 1–4-й стадий ($n = 1512$) в возрасте 51–85 лет (в среднем 64,5 года), 605 мужчин, 907 женщин. При офтальмологическом обследовании у них выявлены гипертоническая ангиопатия или гипертонический ангиосклероз. У 391 пациента обнаружены ретинальные венозные окклюзии. Все пациенты проходили динамическое наблюдение в течение 3 лет. Проведено сравнительное изучение параметров системной и регионарной гемодинамики и микроциркуляторных показателей глаз в условиях магнитоспокойной обстановки и при геомагнитных возмущениях.

В качестве параметров системной гемодинамики исследовались частота сердечных сокращений, систолическое, диастолическое, среднее динамическое артериальное давление, индекс Керде (характеризующий вегетативный баланс), продолжительность задержки дыхания на выдохе (определяющая кислородную обеспеченность организма). Параметры регионарной гемодинамики, характеризующие состояние кровотока в глазничной артерии, оценивались по данным, полученным при проведении ультразвуковой доплерографии надблоковой артерии с помощью доплерографа «Hadeco» DVM 4200 (Japan). Параметры микроциркуляции в системе глазничной артерии определялись при помощи контактной транссклеральной лазерной

доплерографической флоуметрии на компьютеризированном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Москва).

Для моделирования реакции микроциркуляторного русла на стресс проводилась функциональная фармакологическая инстилляционная проба 10% раствором ирифрина, $\alpha 1$ -адреномиметиком, аналогом норадреналина.

Сведения о состоянии магнитного поля Земли были получены из информационных источников Хабаровского краевого Гидрометеоцентра и на сайте ИЗМИРАНа [<http://forecast.izmiran.ru>]. Для оценки геомагнитной обстановки использовался K_p -индекс, объективно характеризующий колебания магнитного поля Земли за трехчасовой интервал времени. Применялась Международная классификация: при значениях $K_p < 2$ магнитное поле Земли характеризовалось как спокойное, при $K_p = 2$ или 3 – слабовозмущенное, при $K_p = 4$ – возмущенное, при $K_p = 5$ или 6 – магнитная буря, при $K_p \geq 7$ – большая магнитная буря.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета «IBM SPSS Statistics Version 20». Для определения риска возникновения тромбоза ретинальных вен была построена модель множественной линейной регрессии.

Результаты исследования

Для математического анализа отобрано 78 исследуемых признаков: 12 параметров системной гемодинамики, 10 – регионарной гемодинамики, 56 – регионарной микроциркуляции. Выполненный нами математический анализ выявил прогностическую значимость 30 исследуемых признаков у двух групп пациентов: обучающая (1434 человека) и экзаменационная (78 человек). На основе обучающей группы сформирован прогностический алгоритм. Возраст пациентов данной группы составил от 54 до 84 лет (женщин – 865, мужчин – 569). После выполнения статистического анализа полученных данных установлены закономерности, позволяющие создать систему выявления риска возникновения тромбоза ретинальных вен при геомагнитных возмущениях у пациентов с ГБ. Для решения этой задачи проанализирована зависимость параметров гемодинамики и случаев возникновения окклюзий ретинальных вен с учетом коэффициента риска:

$$Y = \frac{\sum_{k=1}^{30} \beta_k x_k}{\sum_{k=1}^{30} \beta_k x_k^{kp}}, \quad (1)$$

Таблица 1

Удельный вес изучаемых признаков и их критические значения

Критическое значение признака	Вес фактора в модели	$\beta_{x^{kp}}$
Показатели системной гемодинамики, $K_p < 4$		
Систолическое артериальное давление > 150 мм рт. ст.	1,64	246,0
Диастолическое артериальное давление > 86,5 мм рт. ст.	1,06	91,69
Частота сердечных сокращений > 83,5 уд./мин.	1,02	85,17
Индекс Керде > 16	0,98	15,68
Показатели системной гемодинамики, $K_p < 4$		
Повышение систолического артериального давления $\geq 15\%$	1,42	21,3
Повышение диастолического артериального давления $\geq 18\%$	1,67	30,06
Число сердечных сокращений < 63 уд./мин.	1,37	86,31
Уменьшение индекса Керде $\geq 120\%$, с положительных до отрицательных значений	1,62	19,44
Уменьшение продолжительности задержки дыхания выдохе $\geq 26,5\%$	0,53	14,05
Показатели системной гемодинамики, $K_p < 4$		
Линейная скорость кровотока в надблоковой артерии $\leq 11,5$ см/с.	1,72	19,78
Пульсационный индекс $\geq 4,9$	1,26	6,17
Показатели регионарной гемодинамики, $K_p < 4$		
Снижение линейной скорости кровотока в надблоковой артерии $\geq 30,1\%$	1,58	47,56
Снижение объемной скорости кровотока в надблоковой артерии $\geq 46,4\%$	0,46	21,34
Увеличение пульсационного индекса в надблоковой артерии $\geq 18,2\%$	1,35	24,57
Показатели регионарной микроциркуляции, $K_p < 4$		
Снижение показателя микроциркуляции после пробы $\geq 32\%$	1,74	55,68
Уменьшение объемного кровенаполнения ткани после пробы $\geq 15,6\%$	0,57	8,89
Повышение нейрогенного тонуса после пробы $\geq 16\%$	1,04	16,64
Повышение миогенного тонуса после пробы $\geq 14,7\%$	0,92	13,52
Уменьшение показателя шунтирования после пробы $\geq 10,5\%$	0,48	5,04
Показатели регионарной микроциркуляции, $K_p < 4$		
Увеличение показателя микроциркуляции после пробы $\geq 24,0\%$	1,72	41,28
Уменьшение показателя микроциркуляции после пробы $\geq 23\%$	1,56	35,88
Уменьшение сатурации кислорода после пробы $\geq 12\%$	0,63	7,56
Уменьшение амплитуды нейрогенных колебаний после пробы $\geq 20,3\%$	0,68	13,80
Увеличение амплитуды нейрогенных колебаний после пробы $\geq 15,6\%$	0,94	14,66
Уменьшение амплитуды миогенных колебаний после пробы $\geq 24,6\%$	1,32	32,47
Увеличение амплитуды миогенных колебаний после пробы $\geq 10,5\%$	1,63	17,12
Повышение нейрогенного тонуса после пробы $\geq 14\%$	0,94	13,16
Уменьшение нейрогенного тонуса после пробы $\geq 13\%$	0,37	4,81
Повышение миогенного тонуса после пробы $\geq 33\%$	0,68	22,44
Уменьшение миогенного тонуса после пробы $\geq 10,8\%$	0,79	8,53

где Y – уровень риска, k – номер признака, β – вес признака в модели, x – значение признака, x^{kp} – критическое значение признака. Значения параметров модели, коэффициентов регрессии β оценивали по методу наименьших квадратов (табл. 1).

Наибольший удельный вес фактора в модели оказался у следующих параметров: при $K_p < 4$ – систолическое АД свыше 150 мм рт. ст.; линейная скорость кровотока в надблоковой артерии – от 11,5 см/сек и менее; снижение показателя микроциркуляции после пробы на 32% и более; при $K_p \geq 4$ – повышение диастолического АД от 18% и более; уменьшение индекса Керде на 120% и более; увеличение показателя микроциркуляции после пробы от 24% и выше; увеличение на 10,5% и более амплитуды миогенных колебаний после пробы [4–6].

В результате проведенных расчетов алгоритм прогнозирования можно представить следующим образом:

- 1) для каждого конкретного пациента измеряются все 30 параметров из таблицы 1;
- 2) находится уровень риска Y согласно формуле 1;
- 3) если численное значение Y превышает значение отсечения, равное 1,05 (значение отсечения находится с использованием ROC-анализа, см. ниже), – у конкретного пациента прогнозируется наличие высокого риска окклюзий ретинальных вен. Если значение Y , напротив, ниже порогового значения отсечения (1,05), то данный пациент имеет низкий риск формирования ретинальной венозной окклюзии.

Для разработки полученной прогностической модели с выяснением количественного показателя отсечения и выяснения ее прогностических качеств

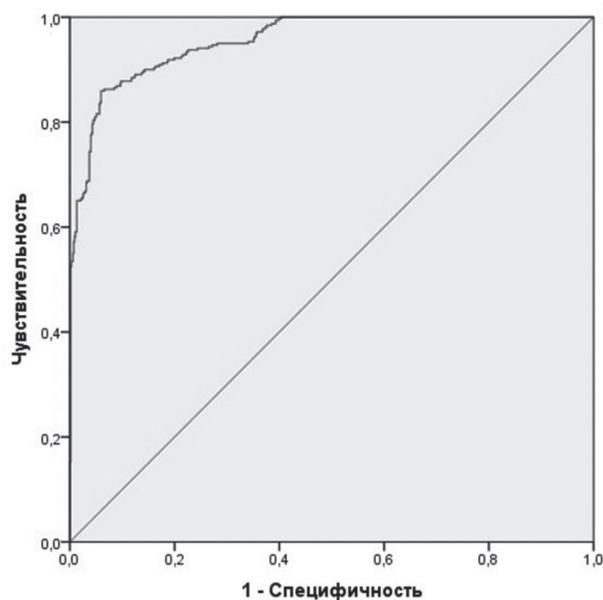


Рис. 1. ROC-кривая, представленная для обучающей группы пациентов.

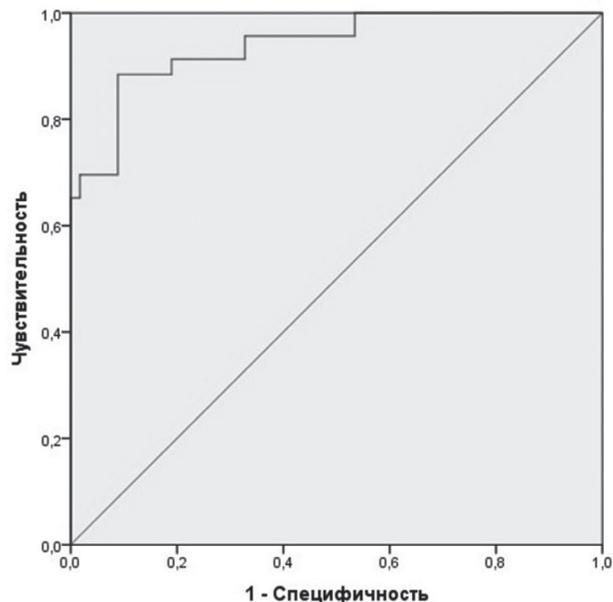


Рис. 2. ROC-кривая для экзаменационной группы пациентов.

Таблица 2

Площадь под ROC-кривой для обучающей группы пациентов

Площадь	Стд. ошибка ^a	Асимптотическая знч. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,948	0,011	0,000	0,927	0,970

Примечание: а – в непараметрическом случае; b – нулевая гипотеза: истинная площадь = 0,5.

использовалась методика ROC-анализа. Применялись показатели чувствительности, специфичности и площадь под ROC-кривой (рис. 1).

Чувствительность модели отражает долю истинно положительных случаев, адекватно выявленных с помощью данного прогностического алгоритма. Специфичность характеризует долю истинно отрицательных случаев, которые также были правильно идентифицированы данным алгоритмом.

С учетом обязательных требований максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели нами установлено конкретное количественное значение отсечения, которое оказалось равным 1,05. Чувствительность алгоритма оказалась высокой – 89%, специфичность – 94%. Поскольку площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,95, это означает, что данное прогнозирование характеризуется отличным качеством (табл. 2).

Затем мы выполнили исследование эффективности разработанного прогностического алгоритма. Для этого использована экзаменационная группа из 78 пациентов в возрасте 49–85 лет (36 мужчин и 42 женщины), страдающих артериальной гипертензией свыше 3 лет и систематически применяющих гипотензивные препараты. Из их числа у 21 пациента (27%, 13 женщин и 8 мужчин) выявлено, что значения показателя уровня риска составили более 1,05 (от 1,06 до 2,54). Это означало наличие у них высокого риска окклюзионных поражений ретинальных вен при $K_p \geq 4$. При динамическом наблюдении обнаружено, что у 17 пациентов в сроки до 3 лет развились окклюзии ретинальных вен.

Сформированный нами прогностический алгоритм выяснения риска окклюзионных поражений ретинальных вен характеризуется высокими показателями чувствительности и специфичности (рис. 2).

Таблица 3

Площадь под ROC-кривой для экзаменационной группы пациентов

Площадь	Стд. ошибка ^a	Асимптотическая знч. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,934	0,034	0,000	0,869	0,998

Примечание: а – в непараметрическом случае; b – нулевая гипотеза: истинная площадь = 0,5.

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,93, что указывает на прогнозирование отличного качества (табл. 3).

Таким образом, методика расчета риска окклюзионных поражений ретинальных вен при геомагнитных возмущениях у пациентов с артериальной гипертензией представляет высокоэффективный алгоритм и рекомендуется для практического применения в офтальмологической клинике.

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. М.: Медицина, 2000. 263 с. [Tankovskii VE. Retinal vein thrombosis. Moscow: Meditsina, 2000. 263 p. (In Russ.)].
2. Evans K, Wishart PK, McGalliard JN. Neovascular complications after central retinal vein occlusion. *Eye*. 1993;7(4):520–4. doi: 10.1038/eye.1993.113
3. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(2):118–23. doi: 10.1016/s0002-9394(14)76979-x
4. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):61–77. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00709-1
5. Марченко Т.К. Влияние гелиогеофизических и метеорологических факторов на организм человека. *Физиология человека*. 1998;(2):122–7. [Marchenko TK. Influence of heliogeophysical and meteorological factors on the human body. *Fiziologiya Cheloveka*. 1998;(2):122–7 (In Russ.)].
6. Помыткина Н.В., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Влияние геомагнитных возмущений на микроциркуляцию глаза у пациентов с тромбозами ретинальных вен. *Офтальмохирургия*. 2010;(5):42–6. [Pomytkina NV, Egorov VV, Sorokin EL. The influence of geomagnetic disturbances to the state of eye microcirculation at patients with retinal vein occlusion. *Feodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2010;(5):42–6 (In Russ.)].
7. Егоров В.В., Егорова А.В., Смолякова Г.П., Сорокин Е.Л. Клинико-морфометрические особенности изменений макулы у больных сахарным диабетом после факоэмульсификации катаракты // *Вестник офтальмологии*. 2008. Т. 124, № 4. С. 22–5. [Yegorov VV, Yegorova AV, Smolyakova GP, Sorokin YeL. Clinical and morphometric macular changes in patients with diabetes mellitus after cataract phacoemulsification. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2008;124(4): 22–5 (In Russ.)].
8. Помыткина Н.В., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Исследование адаптивных возможностей системы микроциркуляции глаза у пациентов с тромбозами ретинальных вен при геомагнитных возмущениях. *Вестник ОГУ*. 2010;(12):194–8. [Pomytkina NV, Egorov VV, Sorokin EL. The examination of adaptive possibilities of eye microcirculation system in patients with retinal vein occlusion in case of geomagnetic disturbances. *Vestnik of the Orenburg State University*. 2010;(12):194–8 (In Russ.)].
9. Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л. Влияние геомагнитной обстановки на микроциркуляцию глаза при тромбозах ретинальных вен. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2012;10(5):130–4. [Pomytkina NV, Sorokin EL. Geomagnetic activity influence on the eye microcirculation at the retinal vein occlusion. *Vestnik Novosibirsk State University. Series: Biology and Clinical Medicine*. 2012;10(5):130–4 (In Russ.)].
10. Помыткина Н.В., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Влияние геомагнитных возмущений на возникновение тромбозов ретинальных вен у пациентов с гипертонической болезнью. Хабаровск, 2015. 107 с. [Pomytkina NV, Egorov VV, Sorokin EL. Effect of geomagnetic disturbances on the occurrence of retinal vein thrombosis in patients with essential hypertension. Khabarovsk, 2015. 107 p. (In Russ.)].
11. Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Исследование микроциркуляции глаза у пациентов с гипертонической болезнью для выявления риска острых сосудистых катастроф в глазу. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2011;(6):71–3. [Pomytkina NV, Sorokin EL, Egorov VV. Research of microcirculation of an eye in patients with an idiopathic hypertension for revealing of acute vascular accidents risk in an eye. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;(6):71–3 (In Russ.)].
12. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Изучение закономерностей динамики микроморфометрических показателей макулярной сетчатки у беременных женщин при патологической беременности во взаимосвязи со степенью тяжести гестоза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;137(2):48–52. [Kolenko OV, Sorokin EL, Egorov VV. Studying of patterns of dynamics of macular retina micro-morphometric indicators in pregnant women at pathological pregnancy in interrelation with gestosis severity. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013;137(2):48–52 (In Russ.)].

УДК 616.928.8(571.63)

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-34-38



Клинико-эпидемиологическая характеристика лихорадки денге в Приморском крае

А.Ф. Попов^{1,3,4}, С.Л. Колпаков¹, Г.А. Захарова², В.А. Иванис¹, Г.Н. Бондарь³¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Центр гигиены и эпидемиологии по Приморскому краю, Владивосток, Россия³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия⁴ Дальневосточный филиал Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины, Владивосток, Россия

Цель: дать характеристику завозных случаев лихорадки денге на территории Приморского края и установить клинико-эпидемиологические особенности болезни. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное клинико-эпидемиологическое дескриптивное исследование. Материалом послужила 71 карта эпидемиологического обследования заболевших людей лихорадкой денге за период с 2012 по 2023 год и 66 историй болезни. **Результаты.** Пик заболеваемости пришелся на 2018 год, интенсивный показатель которого составил 0,78 случая на 100 000 населения. Случаи лихорадки денге с 2012 года регистрировались ежегодно, за исключением 2021–2022 годов. Завоз осуществлялся с региона Юго-Восточной Азии, чаще с Таиланда, преимущественно в зимне-весенний период. Заболевание характеризовалось острым началом, лихорадкой постоянного типа в течение $7,1 \pm 0,2$ дня, симптомами общей интоксикации, появлением экзантемы пятнисто-папулезного характера (97%). Геморрагическая лихорадка денге в структуре выявленных случаев составила 3%. При исследовании крови определялись цитоллиз (83,3%), лейкопения (72,7%), тромбоцитопения (60,6%) и лимфоцитоз (72,2%). **Заключение.** Учитывая значительное превышение среднего уровня заболеваемости по РФ, эпидемиологическую ситуацию по завозу лихорадки денге в Приморский край можно рассматривать как неблагоприятную. При диагностике следует учитывать особенности клиники и установленные риски заболеваемости.

Ключевые слова: лихорадка денге, Приморский край, завозные случаи, Юго-Восточная Азия

Поступила в редакцию: 05.03.2024. Получена после доработки: 11.03.2023. Принята к публикации: 30.05.2024

Для цитирования: Попов А.Ф., Колпаков С.Л., Захарова Г.А., Иванис В.А., Бондарь Г.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика лихорадки денге в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:34–38. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-34-38

Для корреспонденции: Попов Александр Федорович – д-р мед. наук, профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-5166-5569; тел. +7 (914) 704-56-20; e-mail: doctor.popov@mail.ru

Clinical and epidemiological characteristics of dengue fever in Primorsky Krai

A.F. Popov^{1,3,4}, S.L. Kolpakov¹, G.A. Zakharova², V.A. Ivanis¹, G.N. Bondar³¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Center for Hygiene and Epidemiology in the Primorsky Krai, Vladivostok, Russia³ Far Eastern Federal University, School of Medicine, Vladivostok, Russia⁴ Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine MO RF, Vladivostok, Russia

Aim. To characterize imported cases of dengue fever in Primorsky Krai and to establish the clinical and epidemiological features of the disease. **Materials and methods.** A retrospective clinical and epidemiological descriptive study was conducted. The material was 71 maps of an epidemiological survey of people sick with dengue fever for the period from 2012 to 2023, as well as 66 case histories. **Results.** The peak incidence occurred in 2018, with the intensity of 0.78 per 100 thousand population. Since 2012, the cases of dengue fever had been reported every year, except for 2021–22. The import was carried out from the region of Southeast Asia, often from Thailand, mainly in the winter–spring period. The disease was characterized by an acute onset, a persistent fever for 7.1 ± 0.2 days, symptoms of general intoxication, and the appearance of maculopapular exanthema (97.0%). Dengue hemorrhagic fever in the structure of identified cases was 3.0%. Cytolysis (83.3%), leukopenia (72.7%), thrombocytopenia (60.6%), and lymphocytosis (72.2%) were observed in the blood test. **Conclusions.** Considering the significant excess of the average incidence rate in the Russian Federation, the epidemiological situation regarding the import of dengue fever into the Primorsky Krai can be considered unfavorable. Diagnosis should take into account the clinical characteristics and morbidity risks of the disease.

Keywords: dengue fever, Primorsky Krai, imported cases, Southeast Asia

Received 5 March 2024; Revised 11 March 2024; Accepted 30 May 2024

For citation: Popov A.F., Kolpakov S.L., Zakharova G.A., Ivanis V.A., Bondar G.N. Clinical and epidemiological characteristics of dengue fever in Primorsky Krai. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:34–38. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-34-38

Corresponding author: Alexander F. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-5166-5569; tel.: +7(914)704-56-20; e-mail: doctor.popov@mail.ru

По данным ВОЗ, риску заражения лихорадкой денге (ЛД) ежегодно в мире подвергается более 2,5 миллиарда человек, из них заболевает 50–100 миллионов, 500 тысяч в тяжелой форме. Летальность составляет 2,5% [1, 2]. Ареал распространения ЛД охватывает весь тропический и субтропический пояс и привязан к обитанию переносчика – комара *Aedes aegypti*. До 1970 года эпидемическая заболеваемость регистрировалась в 9 странах. В настоящее время болезнь эндемична для 125 стран Африки, Америки, Восточного Средиземноморья и западной части Тихого океана. Показатели регистрации ЛД за 50 лет возросли в 30 раз.

Актуальность инфекции в последние годы возросла в связи с развитием массового туризма, интенсификацией миграционных процессов, деловых и торговых связей. Обострилась проблема завозных зоонозных инфекций из стран с жарким климатом. На территориях с развитой туристической отраслью ежегодно регистрируются сотни случаев завоза ЛД из эндемичных районов. В России с 2012 года зарегистрировано свыше 800 завозных случаев ЛД [3].

Цель исследования – дать характеристику завозных случаев ЛД на территории Приморского края и установить клинико-эпидемиологические особенности болезни.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное клинико-эпидемиологическое дескриптивное исследование. Материалом для работы послужила 71 карта эпидемиологического обследования заболевших людей ЛД за период с 2012 по 2023 год, полученная в ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае»; 66 историй болезни из Краевой клинической больницы № 2 и Краевой клинической инфекционной больницы. Статистический анализ проведен на базе Microsoft Office Excel традиционными методами.

Результаты исследования

Многолетняя динамика заболеваемости ЛД в Приморском крае (интенсивность завоза случаев ЛД) характеризовалась слабовыраженной тенденцией к росту с темпом 1,9% в год. Минимальные показатели были в 2015 и 2020 годах (0,21 на 100 тысяч населения), максимальные – в 2013-м (0,51 просантимилле) и 2018 годах (0,78 просантимилле). Для интенсивности завоза ЛД была характерна цикличность с периодами 3 и 5 лет (рис. 1).

В период пандемии COVID-19 в 2021–2022 гг. завозных случаев ЛД не регистрировалось. В 2023 году завезено 5 случаев (0,28 на 100 тыс. населения). Все случаи были диагностированы у жителей Владивостока. В структуре больных – 3 мужчин (30, 38 и 54 лет) и 2 женщины (27 и 35 лет). Сезонность завоза случаев ЛД в 2023 году приходилась на осенне-зимние месяцы: два заболевания в ноябре и 3 случая в декабре.

За период с 2012 по 2020 год завозы случаев ЛД регистрировались во все месяцы. Но минимальное количество – один случай – было в сентябре. Максимальное количество больных ЛД в Приморском крае было в феврале (12 случаев), марте (12 случаев) и апреле (10 случаев). Таким образом, можно выделить наличие сезонности завоза ЛД на территорию Приморского края – зимне-весенний период.

Распределение завозных случаев ЛД с 2012 по 2020 год по территории Приморского края характеризовалось существенным преобладанием жителей Владивостока – 58 больных (87,9%). Было по два завозных случая в Артеме, Лесозаводске и Дальнегорске (9% в сумме). И по одному случаю в Находке и Уссурийске (рис. 2).

Преимущественно болели женщины (60,6%), мужчины составили 39,4% случаев. Три случая зарегистрированы у школьников 14–17 лет. Средний возраст больных – $32,6 \pm 3,5$ года. По месту инфицирования первый ранг принадлежит Таиланду – 45 больных ЛД

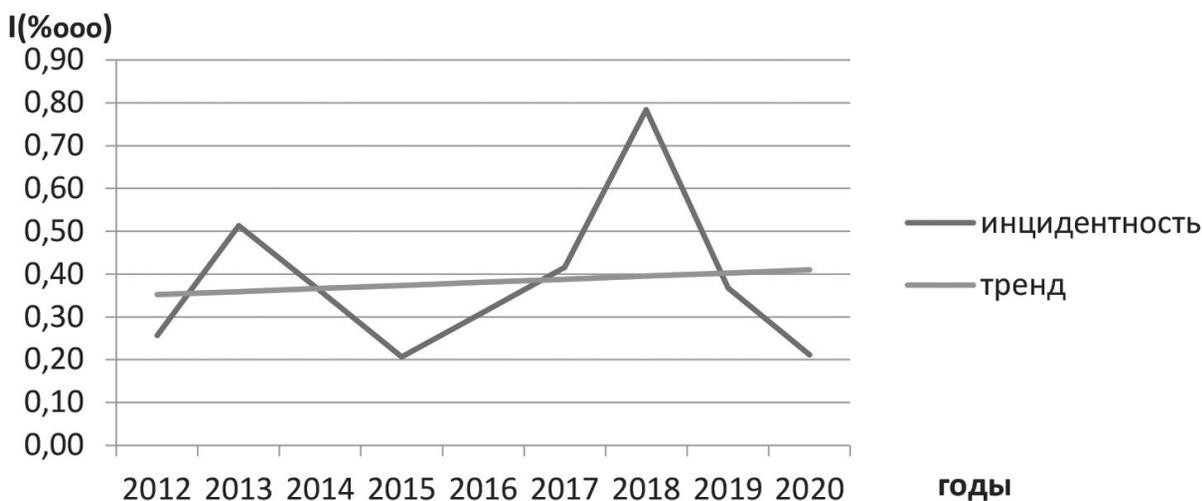


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости лихорадкой денге (интенсивность завоза) на территории Приморского края с 2012 по 2020 год. Инцидентность на 100 тысяч населения.



Рис. 2. Структура больных лихорадкой денге по месту проживания на территории Приморского края в 2012–2020 гг. (удельный вес в %).

(63,4%). Значимыми местами инфицирования были Вьетнам – 9 случаев (12,7%), Филиппины – 8 больных ЛД (11,3%), Индонезия – 7 больных ЛД (9,9%). В качестве редких мест пребывания жителей Приморского края и случайного завоза ЛД была Индия – 1 больной (1,4%) и Мальдивская Республика – 1 больной (1,4%). Сроки пребывания заболевших в стране инфицирования колебались от 7 до 14 дней. В эпидемиологическом анамнезе большинства заболевших (89,4%) есть указание на укусы комаров. Не заметили момента укуса комаров 7 больных (10,6%).

Клиническая характеристика ЛД описана по 66 историям болезни. Первые симптомы заболевания у 77,7% пациентов проявились по прибытии в Российскую Федерацию, а у 22,3% – в пути или в конце срока пребывания за рубежом. Больные поступали в стационар по направлению СМП, поликлиник, частично добирались самостоятельно. Диагноз направившего учреждения совпал с окончательным диагнозом ЛД у 44,5% пациентов. Остальные больные направлялись в стационар с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции (44,5%), острого гастроэнтерита (5,5%), острого сепсиса (5,5%) и были госпитализированы по клиническим и эпидемиологическим показаниям. В большинстве случаев установлена среднетяжелая форма (97,0%), только у 2 лиц наблюдалось тяжелое течение болезни (3,0%).

Заболевание у всех пациентов характеризовалось острым началом, повышением температуры до 38–40 °С. Сопровождалось головной болью (94,7%), болями в глазных яблоках (42,1%), в мышцах и суставах (89,5%). Госпитализация проведена на 4–10-й день болезни, в среднем на $5,5 \pm 1,5$ дня. Лихорадка носила постоянный характер. У 11 из 66 больных (16,7%) отмечена двухволновая лихорадка. Это соответствует данным научных источников о том, что этот тип

температурной кривой в настоящее время встречается редко [3]. Продолжительность лихорадочного периода достигала $7,1 \pm 0,2$ дня. Повышение температуры тела сопровождалось ознобом с умеренно выраженными симптомами интоксикации (снижение аппетита, головная и мышечные боли, адинамия). Снижение температуры происходило изокритически.

После нормализации температуры сохранялась астения в виде слабости, быстрой утомляемости, головной боли, снижения трудоспособности. Отмечено выпадение волос. В течение 1–2 месяцев переболевшие предъявляли жалобы на слабость, потливость, выпадение волос, снижение трудоспособности. Данные симптомы не являются специфичными для ЛД, но присущи для всех вирусных лихорадок при которых происходит повреждение эндотелия [4].

Экзантема регистрировалась у 55 из 66 больных (83,3%). Сыпь большинства пациентов имела пятнисто-папулезный характер (97,0%). В 2 случаях была петехиальной. Экзантема появилась на 3-й день болезни у 29 пациентов, на 4-й – у 14, на 6-й – в 11 случаях. Сыпь исчезала через 3–4 дня бесследно. У 2 больных наблюдалась петехиальная сыпь и геморрагический синдром в виде кровоподтеков в местах инъекций. Был положительным турникет-тест. Такие случаи по критериям ВОЗ классифицируются как геморрагическая лихорадка денге (ГЛД).

У 23 из 66 больных (34,8%) установлено увеличение печени на 2–3 см, край ее был эластичным, безболезненным. Спленомегалия отмечалась у 10,2% пациентов. У 16,6% больных была выявлена лимфаденопатия. Пальпировались увеличенные шейные, подмышечные и паховые лимфоузлы в диаметре до 1–2 см, умеренно болезненные. Гиперемия и зернистость носоглотки была у 60 из 66 больных (90,9%). У 11 из 66 пациентов (16,7%) наблюдали диффузную

гиперемию кожи, инъекцию склер и конъюнктив (78,9%). Диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея) диагностировали у 18 из 66 пациентов (27,3%).

Клинический анализ крови пациентов проводили при поступлении в стационар. Лейкопения отмечалась у 48 из 66 больных (72,7%). В остальных случаях наблюдался нормоцитоз. Уровень лейкопении колебался от $1,5 \times 10^9/\text{л}$ до $3,8 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения выявлена у 40 из 66 больных (60,6%). Известно, что лейкопения и тромбоцитопения характерна для ЛД. Лимфоцитоз был обнаружен при анализе гемограмм у 72,2% пациентов. Повышение СОЭ более 20 мм/час встречалось в 27,7% случаев. В биохимических тестах обращало внимание повышение трансаминаз: аланиновая в среднем увеличивалась до 4–5 норм (83,3%), максимальное значение в одном случае достигало 9 норм. Аспарагиновая трансаминаза превышала значения 3–4 норм у 77,7% больных.

Диагноз ЛД подтвержден иммунохроматографическим экспресс-методом в приемном покое стационара в 76,0% случаев. У всех пациентов верификация осуществлялась методами полимеразной цепной реакции (положительный тест в 90%) и иммуноферментного анализа (положительный тест в 71%). Диагноз верифицирован специфическими лабораторными тестами в 100% случаев.

Обсуждение полученных данных

За период с 2012 по 2018 год, по данным Роспотребнадзора, на территорию страны завезено 818 случаев заболевания ЛД. В двух случаях болезнь закончилась летальным исходом [5, 6]. На территории Приморского края за этот период было выявлено 55 случаев, что составляет 6,7% всех заболеваний ЛД в РФ. Учитывая значительное превышение среднего уровня заболеваемости по РФ, эпидемиологическую ситуацию по завозу ЛД в Приморский край можно рассматривать как неблагоприятную.

На территории Приморского края при постановке диагноза у пациентов с повышением температуры следует тщательно собирать эпидемиологический анамнез. Уточнять факт нахождения больного на эндемичной территории (территория риска) по лихорадке денге в любое время года в сроки возможного инфицирования; на имевшие место укусы комарами, вшами, блохами, клещами; отношение к контингентам риска [7, 8]. Для жителей Приморского края территориями риска инфицирования являются Таиланд, Вьетнам, Филиппины, Индонезия.

В Приморском крае в структуре заболевших лиц ЛД с 2012 по 2020 год 3,0% составила ГЛД. Наличие геморрагического синдрома устанавливается по жалобам на носовые кровотечения, кровоточивость десен, кровянистые выделения из половых путей, не свойственные пациенту. На 4–7-е сутки заболевания всем больным ЛД без исключения проведен стандартный

турникет-тест. У лиц с положительным результатом и была диагностирована ГЛД.

Для проведения стандартного турникет-теста необходимо иметь механический тонометр и секундомер, линейку или лист бумаги с вырезанным кругом диаметром 3 см. Порядок проведения: 1) измерить артериальное давление; 2) создать компрессию плеча манжетой тонометра на уровне пульсового давления в течение 5 минут; 3) спустить воздух и снять манжету; 4) оценить количество появившихся петехиальных элементов на предплечье. Произвести подсчет в области максимального количества элементов. При наличии 20 и более элементов на 1 квадратный дюйм турникет-тест считается положительным [6].

Заключение

С 2012 по 2023 год, за исключением периода пандемии COVID-19 (2021–2022 годы), на территории Приморского края стабильно регистрируется заболеваемость завозными случаями ЛД. Завоз возможен на протяжении всего года, однако зимне-весенний период является временем риска.

Преимущественно болели женщины (60,6%), лица молодого возраста (средний возраст $32,6 \pm 3,5$ года), жители Владивостока (87,9%). Территория максимального риска инфицирования – Таиланд (64,8%), высокого риска – Вьетнам (12,7%), Филиппины (11,3%), Индонезия (9,9%).

ЛД характеризовалась острым началом, лихорадкой постоянного типа в течение $7,1 \pm 0,2$ дня, симптомами общей интоксикации, появлением экзантемы пятнисто-папулезного характера (97,0%). При исследовании крови наблюдались цитопения (83,3%), лейкопения (72,7%), тромбоцитопения (60,6%) и лимфоцитоз (72,2%).

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АФП, ВАИ

Сбор и обработка материала – ГАЗ, ГНБ

Статистическая обработка – АФП, СЛК

Написание текста – АФП

Редактирование – СЛК, АФП

Литература / References

1. Streit JA, Yang M, Cavanaugh JE, Polgreen PM. Dengue incidence among hospitalized patients, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2011;17(5):914–6.
2. Ларичев В.Ф., Сайфуллин М.А., Акиншина Ю.А., Хуторецкая Н.В., Бутенко А.М. Завозные случаи арбовирусных инфекций в Российской Федерации. *Журн. микробиол.* 2012;1:35–8. [Larichev VF, Saifullin MA, Akinshina YuA, Khutoretskaya NV, Butenko AM. Imported cases of arbovirus infections in the Russian Federation. *Journal of Microbiology.* 2012; 1:35–8 (In Russ)].

3. Зверева Н.Н., Кадышев В.А., Сайфуллин Р.Ф., Сметанина С.В., Сайфуллин М.А. Лихорадка денге в практике врача скорой медицинской помощи. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(6):430–7. [Zvereva NN, Kadyshchev VA, Saifullin RF, Smetanina SV, Saifullin MA. Dengue fever in the practice of an emergency medical doctor. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8(6):430–7 (In Russ)]. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-430-437
4. Мамедов Э.Ю., Полянин Д.А., Женихов А.В. Лихорадка денге. *Молодой ученый*. 2023;37(484):43–5. [Mamedov EYu, Polyaniin DA, Zhenikhov AV. Dengue fever. Text: direct. *Molodoi Uchenyi*. 2023; 37(484):43–5 (In Russ)].
5. Сайфуллин М.А., Келли Е.И., Базарова М.В., Ларичев В.Ф., Карань Л.С., Акиншина Ю.А., Бутенко А.М. Случай лихорадки денге с летальным исходом. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2015;2:49–51. [Sayfullin MA, Kelly EI, Bazarova MV, Larichev VF, Karan LS, Akinshina YuA, Butenko AM. Dengue fever fatal case. *Èpidemiologiã i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2015;2:49–51 (In Russ)].
6. Надеев А.П., Мальцева Ю.Г., Шишкина Е.Ю., Поротникова Е.В., Хохлова Н.И. Лихорадка денге с летальным исходом. *Архив патологии*. 2020;82(1):52–5. [Nadeev AP, Maltseva YuG, Shishkina EYu, Porotnikova EV, Khokhlova NI. Fatal dengue fever. *Arkhiv Patologii*. 2020;82(1):52–5 (In Russ.)]. doi: 10.17116/patol20208201152
7. Компанец Г.Г., Иунихина О.В., Потт А.Б., Крылова Н.В. Вирусные геморрагические лихорадки в странах азиатской части АТР: эпидемиология, перспективы лечения и профилактики. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;(3):11–8. [Kompanets GG, Iunikhina OV, Pott AB, Krylova NV. Viral hemorrhagic fevers in the Asian part of Asian-pacific region: epidemiology, potentials for specific treatment, and prevention. *Pacific Medical Journal*. 2019;(3):11–8 (In Russ.)]. doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2019.3.11-18
8. Попов А.Ф., Симакова А.И., Киряков В.Ю., Петухова С.А., Дадалова О.Б., Сокотун С.А., Лихорадка денге в Приморском крае. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2014;4:45–7. [Popov AF, Simakova AI, Kiryakov VYu, Petukhova SA, Dadalova OB, Sokotun SA. Dengue fever in the Primorsky Territory. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 2014; 4:45–7 (In Russ.)].

УДК 616.24-089.87:617.54-072.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-39-43



Внедрение монопортowego доступа при выполнении торакоскопической лобэктомии

В.В. Кондратьев^{1,2}, В.И. Апанасевич², С.С. Старцев^{1,2}, Е.Б. Неделькин¹, И.С. Усольцева^{1,2}¹ Сахалинский областной клинический онкологический диспансер, Южно-Сахалинск, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: анализ хирургических показателей при выполнении монопортowych торакоскопических лобэктомий в Сахалинском областном клиническом онкологическом диспансере на разных этапах освоения методики. **Материалы и методы.** Изучены истории болезни 251 пациента, которым проведено радикальное хирургическое лечение по поводу немелкоклеточного рака легкого монопортowym торакоскопическим доступом. Пациенты разделялись на две группы: на этапе начального освоения методики ($n = 109$) и продвинутого освоения методики ($n = 142$). Проводилась оценка среднего времени операции, количества осложнений и конверсий. **Результаты.** Освоение метода ведет к статистически значимому уменьшению времени операций, а различие других параметров, таких как количество послеоперационных осложнений и процент конверсий на разных этапах, имеет тенденцию к уменьшению. **Заключение.** Хирургические показатели улучшаются по мере совершенствования освоения метода монопортовой торакоскопической лобэктомии. Методика адекватна и воспроизводима для оперативного лечения пациентов с раком легкого.

Ключевые слова: лобэктомия, торакоскопия, монопорт

Поступила в редакцию: 06.05.2024. Получена после доработки: 29.05.2024, 02.06.2024, 09.06.2024, 17.06.2024.

Принята к публикации: 10.07.2024

Для цитирования: Кондратьев В.В., Апанасевич В.И., Старцев С.С., Неделькин Е.Б., Усольцева И.С. Внедрение монопортowego доступа при выполнении торакоскопической лобэктомии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:39–43. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-39-43

Для корреспонденции: Кондратьев Виктор Валерьевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии Сахалинского областного клинического онкологического диспансера; ассистент кафедры онкологии Тихоокеанского государственного медицинского университета Минздрава России (693010 Сахалинская обл., г. Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3); ORCID: 0000-0003-1040-9435; e-mail: kondratyevv4@gmail.com.

Introduction of uniportal VATS access when performing lobectomies

Kondratyev V.V.^{1,2}, Apanasevich V.I.², Startsev S.S.^{1,2}, Nedelkin E.B.¹, Usoltseva I.S.^{1,2}¹ Sakhalin Regional Clinical Oncological Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Aim. Analysis of surgical indices during monoport thoracoscopic lobectomies in Sakhalin Regional Clinical Oncological Dispensary at different stages of mastering the technique. **Materials and methods.** Case histories of 251 patients who underwent radical surgical treatment for lung cancer using monoport thoracoscopic access. Patients were divided into two groups: initial (109 patients) and advanced (142 patients). The average surgical time, number of complications and conversions were assessed. **Results.** Mastering the technique leads to a statistically significant reduction in surgical time. The difference in other parameters, such as the number of postoperative complications and the percentage of conversions at different stages, tends to decrease. **Conclusion.** Surgical indices improve as the team goes through the learning curve. The technique is adequate and reproducible for surgical treatment of patients with lung cancer.

Keywords: lobectomy, thoracoscopy, uniVATS

Received 6 May 2024; Revised 29 May, 2, 9, 17 June 2024; Accepted 10 July 2024

For citation: Kondratyev V.V., Apanasevich V.I., Startsev S.S., Nedelkin E.B., Usoltseva I.S. Introduction of uniportal VATS access when performing lobectomies. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:39–43. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-39-43

Corresponding author: Viktor V. Kondratyev, oncologist at the Department of thoracic oncology of the Sakhalin Regional Clinical Oncology Center; assistant at the department of oncology at the Pacific State Medical University of the Russian Ministry of Health (3 Gorkogo st., Yuzhno-Sakhalinsk, 693010, Sakhalin region, Russia); ORCID: 0000-0003-1040-9435; e-mail: kondratyevv4@gmail.com

Проблема лечения рака легкого продолжает оставаться актуальной. За последние 10 лет заболеваемость раком по-прежнему остается высокой и имеет драматическую тенденцию к росту. В 2011 году в России выявлено 56 030 случаев, в то время как в 2021 году это число составила 56 328 случаев [1]. Неотъемлемым компонентом радикального лечения рака легкого в настоящее время и в обозримом будущем является хирургический

метод. Ранее оперативное лечение рака легкого было возможно только посредством открытых доступов, однако в течение последних 20 лет видеоассистированная торакоскопия (VATS) зарекомендовала себя как предпочтительный метод для большинства торакальных онкологических вмешательств при начальных стадиях заболевания [2, 3]. Освоение сложной методики требует времени и набора опыта, в процессе получения которого

уменьшается время операции, количество осложнений, а также процент конверсии в открытые операции [4, 5].

В мировой практике развитие видеоассистированной торакоскопии можно разделить на несколько этапов, заключающихся в сокращении числа портов. К ним относятся классическая техника 3-портовой VATS, модифицированная 3-портовая VATS, 2-портовая VATS и монопортовая VATS (uniVATS) [2]. К отдельной группе можно отнести роботоассистированную торакоскопическую хирургию (RATS и U-RATS) [6].

Классическая техника 3-портовой VATS сформировалась около 20 лет назад. При выполнении лобэктомий доступ формируется за счет 2–3 малых портов без разведения ребер, одного разреза 3–6 см для работы и экстракции препарата. В зарубежной литературе принцип расстановки портов получил название “baseball diamond”, в русской – правило триангуляции. Порт для камеры устанавливается в 7-е межреберье по средне-подмышечной линии, рабочий порт – по латеральному краю лопатки. Разрез выполняется по передней подмышечной линии – для верхней лобэктомии в 4-е межреберье, нижней – в 5-е межреберье [2, 7].

В дальнейшем с целью уменьшения случаев зеркального изображения, «фехтования» камеры и инструментов техника была модифицирована – порт камеры был смещен впереди, задний порт смещен книзу, местоположение разреза без изменений. Ассистент стоит на стороне хирурга и немного сзади – хирург и ассистент работают в одной визуальной оси [2].

Дальнейшее развитие хирургического инструментария для VATS-лобэктомий сделало возможным проведение хирургического вмешательства без заднего порта. Для замещения тракций и манипуляций, выполняемых из заднего порта, был предложен изогнутый эндоскопический инструментарий. Порт камеры используется как дренажный канал [2]. Вариации этой техники доступа получили название двухпортовой VATS.

Далее появляется монопортовая VATS (uniVATS). Концепция использована около 15 лет назад доктором Гаэтано Рокко для рутинных интраторакальных процедур. Для широкого освоения методика была популяризирована Диего Гонсалесом Ривасом [8, 9]. Доступ выполняется по средней подмышечной линии в 5-м межреберье длиной 3–5 см. Происходит изменение визуальной оси операции от передней части грудной клетки к задней. Перспектива более вертикальна и туннелеподобна [2].

В работе выполнен анализ хирургических показателей при выполнении монопортовых торакоскопических лобэктомий в Сахалинском областном клиническом онкологическом диспансере на разных этапах освоения методики.

Материалы и методы

Материалом для анализа послужили истории болезни 251 пациента, прооперированного в отделении торакальной онкологии ГБУЗ «Сахалинский

Таблица 1

Группы пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), оперированных в ГБУЗ СахОКОД на этапах освоения методики uniVATS

Стадия НМРЛ	Период начального освоения методики 2018–2020		Период продвинутого освоения методики 2021–2023	
	Абс.	%	Абс.	%
IA	41	30,27	54	38,02
IB	29	26,60	42	29,57
IIA	17	15,59	27	19,01
IIB	12	11,0	24	16,90
IIIA	10	9,17	14	9,85

областной онкологический клинический диспансер» с 2018 по 2023 год. Больные были разделены на две временных категории – начального и продвинутого освоения методики, то есть с 2018 по 2020 год (109 операций) и с 2021 по 2023 год (142 операции). Условия включения пациента в исследование: подтвержденный диагноз немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) I–IIIA стадии, показанный объем оперативного вмешательства – расширенная лоб/билобэктомия, оценка общего состояния по индексу ECOG 0–1, а по индексу Карновского – от 80 до 100%. Распределение пациентов по стадиям заболевания в зависимости от периода освоения методики uniVATS представлено в таблице 1. Заметных различий в распределении больных в зависимости от стадии на обоих периодах выявлено не было.

Возраст пациентов на этапах освоения методики эндоскопического хирургического вмешательства был сопоставимым и не имел статистически значимых различий: $66,35 \pm 1,45$ года на этапе освоения (2018–2020 гг.) и $68,32 \pm 1,39$ года на этапе продвинутого освоения (2021–2023 гг.). Оценено время операций, число конверсий, осложнений, выполнена их обработка.

В качестве системы визуализации во время оперативных вмешательств использовался торакоскопический комплекс «KarlStorz» производства Германии с углом оптики 30 градусов. Для работы использовались ретрактор мягких тканей, энергетическая платформа «CovidienValleylab» производства Ирландии с подключением электроножа, инструмент для электролигирования и разделения тканей «Ligasure» с браншами 37 см, изогнутые инструменты «Scanlan» производства США. Для обработки междолевых промежутков, сосудов и бронха использовался эндоскопический сшивающий аппарат «Covidien EndoGIAUltra» с трехрядным швом производства Ирландии, клип-аппликатор и клипсы Weck Hem-o-lok. Для экстракции препарата использовались мешки «Covidien Endobag» производства Ирландии. При конверсии в торакотомию инструментарий дополнялся речным ранорасширителем для грудной полости.

Размер разреза в 5-м межреберье по средне-подмышечной линии 3,5–5 см. В область разреза устанавливается мягкий ретрактор. Эндоскопическая 30-градусная камера 10 мм используется для визуализации.

Пациент лежит на здоровом боку с отведенной контралатеральной верхней конечностью, валиком по 4–5-му межреберью. Обезболивание – эндотрахеальный наркоз с однократной вентиляцией.

Объем систематической медиастинальной лимфодиссекции, по классификации Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC), составляет группы 4R, 10R, 9R, 7 в совокупности с легочными лимфоузлами для правосторонней операции и 4L, 5, 6, 10L, 9L в совокупности с внутрилегочными лимфоузлами для левосторонней операции.

Операция завершается установкой плеврального дренажа через латеральный край раны по задней поверхности плевральной полости. Рана послойно ушивается.

Результаты исследования

Важнейшими показателями успешности освоения той или иной эндоскопической хирургической технологии являются продолжительность (среднее время в минутах), число осложнений и процент конверсий в открытые операции.

На этапе освоения методики среднее время операции приближалось к 4 часам, что представляло опасность развития осложнений в послеоперационном периоде (табл. 2). Различия по продолжительности оперативного вмешательства статистически значимо ($t = 2,97$) и составило 71 минуту.

Осложнения операции включали в себя пролонгированный дефект аэростаза с устойчивым пневмотораксом, повреждение полых органов и интраоперационные кровотечения. На этапе освоения методики суммарное число осложнений составило 16 на 109 операций, то есть $14,67 \pm 3,38\%$, в то время как на этапе продвинутого освоения – 11 на 142, то есть $7,74 \pm 2,24\%$ соответственно. Выявленные различия недостоверны ($t = 0,86$, то есть меньше 2), и можно говорить

Таблица 2

Основные показатели эндоскопических операций (лоб- и билобэктомий) в СахОКОД в 2018–2023 гг. на этапах освоения технологии операций

Период	Среднее время в минутах	Количество осложнений, %	Количество конверсий, %
Начальное освоение 2018–2020	232,67 ± 22,16*	14,67 ± 3,38	17,43 ± 3,63
Продвинутое освоение 2021–2023	161,67 ± 8,90*	7,74 ± 2,24	10,56 ± 2,57

Примечание: * – различия статистически значимы.

только о наличии тенденции к сокращению осложнений на этапе продвинутого освоения эндоскопической методики.

На этапе начального освоения за три года было выполнено 19 конверсий в торакотомию на 109 эндоскопических операций, что составило $17,43 \pm 3,63\%$ от количества выполненных эндоскопических операций. На этапе продвинутого освоения из 142 эндоскопических операций в 15 случаях выполнена конверсия в торакотомию, что составило $10,56 \pm 2,57\%$. Однако это различие недостоверно, так как критерий $t = 1,55$.

Говоря о конверсии эндоскопической операции в открытую, нужно учесть, что сложность операции, а значит и частота конверсии зависит как от стороны операции, так и от локализации поражения. Кроме того, имеет значение тот факт, что в силу особенности расположения первичного очага хирургу приходится выполнять как лобэктомию, так и билобэктомию (табл. 3).

Максимальное число конверсий было отмечено на этапе освоения методики эндоскопической среднедолевой лобэктомию справа – 2 из 5 ($40,0 \pm 21,9\%$). Однако группа была незначительная, и на этапе

Таблица 3

Число конверсий эндоскопических операций (лоб- и билобэктомий) в ГБУЗ СахОКОД в 2018–2023 гг. в зависимости от периода освоения технологии и от локализации зоны операции

Вид операции	Период			
	2018–2020 гг.		2021–2023 гг.	
	Число операций	Конверсия доступа абс. (%)	Число операций	Конверсия доступа абс. (%)
Правая сторона				
Верхняя лобэктомия	39	3 (7,69 ± 4,22)	48	3 (6,25 ± 3,49)
Средняя лобэктомия	5	2 (40,0 ± 21,9)	10	2 (20,0 ± 3,16)
Нижняя лобэктомия	21	3 (14,28 ± 7,63)	23	2 (8,63 ± 4,79)
Верхняя билобэктомия	0	0	1	0
Нижняя билобэктомия	0	0	7	0
Левая сторона				
Верхняя лобэктомия	24	8 (33,33 ± 9,62)	34	7 (20,59 ± 6,92)
Нижняя лобэктомия	20	3 (15,0 ± 7,98)	19	1 (5,26 ± 5,12)
Итого	109	19 (17,43 ± 3,63)	142	15 (10,56 ± 2,57)

продвинутого освоения число конверсий упало в 2 раза до $20,0 \pm 3,16\%$. Такое высокое число конверсий можно объяснить малым количеством операций, необходимостью обработки артерий и вен под непривычным углом наложения швигующих аппаратов (табл. 3).

Высокое число конверсий ($33,33 \pm 9,62\%$) отмечалось при левосторонней верхней лобэктомии. Это обусловлено большим числом обрабатываемых сосудов, что вызывает технические трудности в совокупности с высокой зависимостью успеха операции от выраженности междолевой борозды. Как следствие, на этапе продвинутого освоения число конверсий в открытые операции остается максимально высоким ($20,59 \pm 6,92\%$). Статистически значимых различий процента конверсии в открытые операции на этапах освоения эндоскопической технологии (2018–2020 гг.) и на этапе продвинутого освоения (2021–2023 гг.) ни при одной локализации зоны операции не было выявлено.

Обсуждение полученных данных

Освоение технологии выполнения торакоскопических лобэктомий у больных операбельным раком легкого ведет к уменьшению времени операций, что является положительным моментом, учитывая зависимость между временем операции и послеоперационными осложнениями, длительностью послеоперационного койко-дня [10].

Статистически значимое различие в продолжительности времени операции связано необходимостью получения коллективом хирургического опыта. Кривая приобретения навыка торакоскопических лобэктомий в среднем составляет около 50 случаев [11, 12].

Число осложнений имело тенденцию к уменьшению, но статистически значимых различий не было. Это связано с высоким уровнем освоения открытых операций и наличием у персонала необходимых навыков в предыдущие годы работы. С освоением методики эндоскопических вмешательств постепенно расширялись и их показания: размер опухоли и ее локализация, вовлеченность лимфоузлов корня и средостения, анатомические особенности пациентов.

Число конверсий имело тенденцию к уменьшению, однако статистически значимых различий не отмечено. Количество конверсий находится в коридоре средних значений от 2 до 20%, представленных в различных источниках [13]. Конверсии обусловлены объективными трудностями, к которым относятся анатомические особенности пациента (варианты строения легочных артерий и вен, выраженность междолевой борозды, спаечный процесс и пр.), распространенность опухолевого процесса, интраоперационные осложнения [14].

Дальнейшее освоение методики, выполнение большего количества операций, освоение «туннельной техники» при отсутствии междолевой борозды приводят к улучшению хирургических показателей [15].

Выводы

Монопортовая торакоскопическая лобэктомия является воспроизводимым и адекватным вариантом оперативного лечения больных НМРЛ. Освоение метода ведет к статистически значимому уменьшению времени операции. Различие других параметров, таких как количество послеоперационных осложнений и процент конверсий на разных этапах недостоверно, но имеет тенденцию к уменьшению. Актуальность освоения метода обусловлена большим количеством пациентов, его очевидными преимуществами в связи с его малой травматичностью.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВВК, ВИА, ССС
Сбор и обработка материала – ВВК, ЕБН, ИСУ
Статистическая обработка – ВВК, ВИА, ИСУ
Написание текста – ВВК, ВИА, ССС, ЕБН, ИСУ
Редактирование – ВВК, ВИА, ИСУ

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: Изд-во МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. 252 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen, 2022. 252 p. (In Russ.)].
- Gonzalez-Rivas D, Ng C, Rocco G, D'Amico TA. Atlas of uniportal video assisted thoracic surgery. Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2019. 238 p. doi: 10.1007/978-981-13-2604-2
- Dziedzic D, Orłowski T. The role of VATS in lung cancer surgery: current status and prospects for development. *Minim Invasive Surg.* 2015;2015:938430. doi: 10.1155/2015/938430
- Pischik VG. Technical difficulties and extending the indications for VATS lobectomy. *J Thor Dis.* 2014;6(6):623–30. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.11
- Tristan DY, Cao C, D'Amico TA, Demmy TL, He J, Hansen H, Swanson SJ, Walker WS. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(4):633–9. doi: 10.1093/ejcts/ezt463
- Gonzalez-Rivas D, Bosinceanu M, Motas N, Manolache V. Uniportal robotic-assisted thoracic surgery for lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022;62(3):1–3. doi: 10.1093/ejcts/ezac410
- Shigemura N, Akashi A, Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Shiono H, Minami M, Takeuchi Y, Okumura M, Sawa Y. Longterm outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: A multiinstitutional study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;132(3):507–12. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.03.058
- Rocco G. Single-port video-assisted thoracic surgery (uniportal) in the routine general thoracic surgical practice. *Gen Thorac Surg.* 2009;14(4):326–35. doi: 10.1053/j.optechstcvs.2009.08.002
- Gonzalez-Rivas D, Paradelo M, Fieira E, Velasco C. Single-incision video-assisted thoracoscopic lobectomy: initial results. *J Thor Cardiovasc Surg.* 2012;143(3):745–7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.07.049

10. Dexter E, Attwood K, Demmy T, Yendamuri S. Does operative duration of lobectomy for early lung cancer increase perioperative morbidity? *Ann Thorac Surg.* 2022;114(3):941–7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2022.01.040
11. Petersen RH, Hansen HJ. Learning thoracoscopic lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(3):516–20. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.09.012
12. Laven IEWG, Daemen JHT, Franssen AJPM, Gronenschild MHM, Hulshé KWE, Vissers YLJ, de Loos ER. Uniportal video-assisted thoracoscopic surgery for lobectomy: the learning curve. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg.* 2023;37(2):ivad135. doi: 10.1093/icvts/ivad135
13. Servais EL, Miller DL, Thibault D, Quadri SM, D'Agostino RS, Burfeind WR. Conversion to thoracotomy during thoracoscopic vs robotic lobectomy: predictors and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(2):409–17. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.10.067
14. Amore D, Natale DD, Scaramuzzi R, Curcio C. Reasons for conversion during VATS lobectomy: what happens with increased experience. *J Vis Surg.* 2018;4(53):1–5. doi: 10.21037/jovs.2018.03.02
15. Decaluwe H, Sokolow Y, Deryck F, Stanzi A, Depypere L, Moons J, Raemdonck DV, Leyn PD. Thoracoscopic tunnel technique for anatomical lung resections: a «fissure first, hilum last» approach with staplers in the fissureless patient. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(1):2–7. doi: 10.1093/icvts/ivv048

УДК 616.98-07-08:579.852.13

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-44-48



Анализ эпидемиологических и клинических проявлений пищевого ботулизма в Волгоградской области

Т.Д. Кувшинова, И.В. Макарова, О.А. Чернявская, А.В. Осипов, Е.А. Беликова, М.С. Тимонова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Цель: проанализировать ситуацию по проявлениям пищевого ботулизма на территории Волгоградской области за период 2005–2023 гг. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 158 карт стационарного больного с диагнозом пищевой ботулизм. Анализировались эпидемиологические данные: факторы передачи, исходы; клинические данные: длительность инкубационного периода, выраженность клинических проявлений на момент поступления и в процессе заболевания, выраженность изменений лабораторных показателей, результаты исследований биологического материала на присутствие ботулотоксина, полученного от больных. Статистическая обработка данных осуществлялась с применением компьютерной программы MS Excel и статистического пакета «Stastica 10,0 MS Office». **Результаты.** Выявлены преимущественные спорадические случаи ботулизма, определены ведущие факторы передачи инфекции и преобладающий тип ботулотоксина на территории Волгоградской области в период с 2005 по 2023 год. **Заключение.** Определена необходимость постоянной актуализации знаний о данном тяжелом пищевом бактериальном отравлении для врачей амбулаторного звена, приемных отделений стационаров, скорой медицинской помощи.

Ключевые слова: ботулизм, ботулотоксин, *Clostridium botulinum*, заболеваемость, эпидемиология, клинические проявления, летальность

Поступила в редакцию: 28.05.2024. Получена после доработки: 21.06.2024. Принята к публикации: 30.06.2024

Для цитирования: Кувшинова Т.Д., Макарова И.В., Чернявская О.А., Осипов А.В., Беликова Е.А., Тимонова М.С. Анализ эпидемиологических и клинических проявлений пищевого ботулизма в Волгоградской области. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:44–48. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-44-48

Для корреспонденции: Макарова Инна Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной Волгоградского государственного медицинского университета (400078, г. Волгоград, ул. Базарова, 18, кв. 49); ORCID: 0009-0006-9965-278X; тел. 8 (961) 089-44-17; mal55597@yandex.ru

Analysis of epidemiological and clinical manifestations of foodborne botulism in the Volgograd region

T.D. Kuvshinova, I.V. Makarova, O.A. Chernyavskaya, A.V. Osipov, E.A. Belikova, M.S. Timonova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Aim. To analyze the situation regarding manifestations of foodborne botulism in the Volgograd region in the 2005–2023 period. **Materials and methods.** A retrospective analysis of 158 records of hospital patients with a diagnosis of foodborne botulism was carried out. The epidemiological data under analysis included transmission factors and outcomes. The clinical data under analysis were duration of the incubation period, severity of clinical manifestations at the time of admission and during the course of the disease, severity of changes in laboratory parameters, studies of biological material for the presence of botulinum toxin. Statistical data were processed using the MS Excel and Stastica 10.0 MS Office software packages. **Results.** Predominant sporadic cases of botulism were identified. The leading factors of infection transmission and the predominant type of botulinum toxin in the Volgograd region in the period from 2005 to 2023 were determined. **Conclusion.** Physicians and other specialists working in outpatient facilities and hospital emergency departments should maintain updated knowledge about this severe food bacterial poisoning.

Keywords: botulism, botulinum toxin, *Clostridium botulinum*, morbidity, epidemiology, clinical manifestations, mortality

Received 28 May 2024; Revised 21 June 2024; Accepted 30 June 2024

For citation: Kuvshinova T.D., Makarova I.V., Chernyavskaya O.A., Osipov A.V., Belikova E.A., Timonova M.S. Analysis of epidemiological and clinical manifestations of foodborne botulism in the Volgograd region. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:44–48. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-44-48

Corresponding author: Inna V. Makarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology and Tropical Medicine of Volgograd State Medical University (18, sq. 49 Bazarova str., Volgograd, 400078, Russia); ORCID: 0009-0006-9965-278X; 8 (961) 089-44-17; mal55597@yandex.ru

Ботулизм – острое инфекционное заболевание, развивающееся в результате действия ботулинического нейротоксина, который продуцируется вегетативной формой возбудителя заболевания – *Clostridium botulinum*. Ботулотоксин – самый сильный из всех известных бактериальных токсинов, который, действуя

на холинэргические нервные окончания, блокирует передачу нервных импульсов на мышечные волокна, в результате чего развивается парез или паралич мышц с симметричностью поражения и отсутствием нарушений чувствительности. Несколько наногرامмов ботулотоксина могут привести к летальному исходу

[1, 2, 3]. Самые тяжелые последствия этого действия проявляются остановкой дыхания вследствие паралича мышц диафрагмы и грудной клетки [4, 5]. Из известных 7 типов ботулотоксина (А, В, С, D, Е, F и G) заболевание у человека вызывают в основном типы А, В и Е [6, 7].

В зависимости от способа проникновения ботулотоксина в организм человека выделяют пищевой, раневой, ятрогенный ботулизм и ботулизм младенцев. Наиболее часто из этих форм встречается пищевой ботулизм [8, 9]. В Российской Федерации традиционно широко используются продукты длительного хранения домашнего приготовления: мясные, рыбные, овощные консервы, маринованные и соленые грибы, вяленая рыба, при изготовлении которых нередко используются небезопасные технологии [10, 11]. Доля ботулизма в общей структуре кишечных инфекций невелика, но тяжелое течение заболевания, сопровождающееся длительным стационарным лечением, высокой летальностью, нередко поздняя диагностика и, соответственно, запоздалое проведение специфической серотерапии, оказывающие влияние на течение и исход болезни, способствуют тому, что это заболевание на протяжении многих лет не утрачивает свою актуальность [1, 11]. По нашему мнению, клинко-эпидемиологические характеристики болезни могут с течением времени претерпевать изменения, иметь территориальные особенности, которые врачам следует учитывать в работе.

Цель исследования – на основании анализа эпидемиологических данных и клинических проявлений пищевого ботулизма на территории Волгоградской области за период 2005–2023 гг. охарактеризовать течение заболевания на современном этапе, выявить тенденции возможных изменений клинко-эпидемиологических характеристик и дать соответствующие практические рекомендации.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ карт стационарного больного 158 пациентов из числа жителей Волгоградской области, находившихся на лечении в ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая инфекционная больница № 1» (далее – ГБУЗ «ВОКИБ № 1») с диагнозом пищевой ботулизм, за период с 2005 по 2023 г. Анализировались эпидемиологические данные: факторы передачи, исходы; клинические данные: длительность инкубационного периода, выраженность клинических проявлений на момент поступления и в процессе заболевания, выраженность изменений лабораторных показателей, результаты исследований биологического материала на присутствие ботулотоксина, полученного от больных, которое проводилось в лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области». Статистическая обработка данных осуществлялась с применением компьютерной программы MS Excel и статистического пакета «Stastica 10,0 MS Office».

Результаты исследования

По данным официальной статистики, случаи заболевания пищевым ботулизмом в Волгоградской области регистрируются ежегодно. За период с 2005 по 2023 г. всего было выявлено 423 случая заболевания, регистрировались случаи летальных исходов (рис. 1). Летальность от пищевого ботулизма в Волгоградской области за анализируемый период составила 18,4%, однако в разные годы она сильно отличалась (рис. 2). Тенденции к повышению или снижению заболеваемости и летальности за указанный период не прослеживаются.

Из числа всех заболевших ботулизмом в Волгоградской области за указанный период 158 человек проходили стационарное лечение в ГБУЗ «ВОКИБ № 1». Среди них было 80 (50,6%) мужчин и 78 (49,4%) женщин. Преобладали больные трудоспособного возраста – 132 человека (83,5%). Возраст заболевших составлял от 15 до 84 лет, в среднем – $42,9 \pm 1,17$ года, медиана (Me) – 39 лет. Среди заболевших были 3 беременные пациентки со сроком гестации на момент заболевания 24, 28 и 33 недели (все выжили).

При анализе эпидемиологической структуры заболеваемости госпитализированных пациентов установлено 128 спорадических случаев и 12 семейных вспышек с 30 пострадавшими. При анализе групповых случаев выявлено, что заболевание развивается не у всех употреблявших в пищу зараженный продукт, что объясняется неравномерностью распределения токсина в пищевом продукте. Этим же определяется и отсутствие достоверной зависимости между количеством съеденной зараженной пищи и тяжестью последующего заболевания.

Анализ причин развития заболевания показал, что наиболее часто фактором передачи служила вяленая рыба домашнего приготовления (сушеная, копченая) – 99 случаев (62,7%), в меньшем числе случаев – домашние овощные консервы (огурцы, помидоры, баклажаны с морковью и др.) – 31 случай (19,6%), чуть реже – маринованные грибы домашнего консервирования – 27 случаев (17,0%), в 1 случае (0,6%) – мясной окорок кустарного производства. Таким образом, в 100% случаев причиной развития заболевания служили продукты домашнего производства. Отмечена тенденция к уменьшению числа случаев, связанных с употреблением овощных консервов, – с 2016 года не зафиксировано ни одного, что может быть связано со снижением производства населением данного вида продуктов домашнего приготовления.

Инкубационный период варьировал от 4 часов до 8 суток, в среднем составил $43,7 \pm 4,16$ часа. Отмечено, что в большинстве случаев (63,9%), пациенты были госпитализированы в первые и вторые сутки после начала заболевания. Госпитализация в инфекционный стационар осуществлялась в 8 случаях (5,1%) по направлению поликлиники, в 65 случаях (41,1%) – по направлению скорой медицинской помощи (СМП), в 79 случаях (50,0%) – переводом из других



Рис. 1. Количество случаев пищевого ботулизма и летальных исходов от него (в абсолютных числах) в Волгоградской области за 2005–2023 гг.

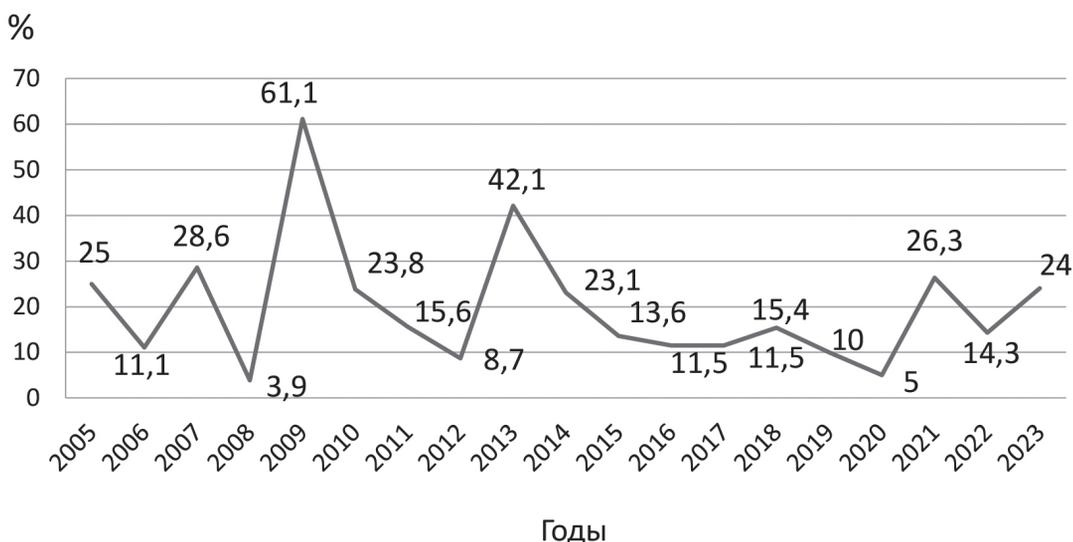


Рис. 2. Летальность от пищевого ботулизма в Волгоградской области за 2005–2023 гг.

стационаров, в 6 случаях (3,8%) пациенты самостоятельно обращались в приемное отделение. Половина пациентов с ботулизмом были переведены в ГБУЗ «ВОКИБ № 1» из других стационаров как г. Волгограда, так и центральных районных больниц Волгоградской области, куда они первоначально были госпитализированы или с другими диагнозами (острое нарушение мозгового кровообращения, гастроэнтероколит, пищевое бактериальное отравление, отравление суррогатами алкоголя, острая респираторная инфекция, бронхообструктивный синдром), или с диагнозом пищевой ботулизм как в ближайшее лечебное учреждение. Длительность госпитализации составляла от 1 до 123 койко-дней, в среднем $15,54 \pm 1,18$ дня.

С учетом критериев степени тяжести течения ботулизма, у 26,6% пациентов заболевание характеризовалось как легкое, у 34,2% – как среднетяжелое и у 39,2% – как тяжелое. Большинству пациентов диагноз «Пищевой ботулизм» был поставлен на основании

клинико-эпидемиологических данных, в 61 случае (38,6%) он был подтвержден лабораторно после выявления ботулотоксина в материале, полученном от больных, из них в 12 случаях (19,7% от числа лабораторно подтвержденных) был выделен ботулотоксин типа А, в 5 (8,2%) – тип В, в 26 (42,6%) – тип Е, в 1 (1,6%) – тип F, в 8 случаях (13,1%) было выделено 2 типа ботулотоксина (в 6 – типы Е + F, в 1 – А + F, в 1 – А + Е), в 9 случаях (14,8%) тип ботулотоксина не был установлен.

Наиболее частыми первичными клиническими проявлениями заболевания, которые регистрировались у всех пациентов, были: мышечная слабость, сухость во рту, тошнота. У 73,4% пациентов с первых часов заболевания наблюдались проявления офтальмоплегического синдрома (нарушение зрения, «сетка», «туман» перед глазами, расплывчатость контуров предметов, невозможность чтения текста, двоение предметов, при объективном осмотре – двусторонний птоз, мидриаз, горизонтальный нистагм). Проявления

гастроинтестинального синдрома в дебюте заболевания наблюдались у 47,5% пациентов. Чаще всего отмечались рвота (в большинстве случаев одно-двукратная, у 4,4% – многократная) и диарея энтеритического характера от 1 до 4 раз. Симптоматика гастроэнтерита наблюдалась в течение первых суток от начала заболевания. Лихорадка на субфебрильном уровне отмечалась лишь у 11 пациентов (7,0%) в первые сутки болезни, у 1 пациента однократно температура повышалась до 38,5 °С.

Появление бульбарных нарушений (ограничение подвижности мягкого неба, дисфония, дисфагия), нарушения глотания жидкости и проявление нарушения дыхания (ощущение нехватки воздуха, одышки, затруднение вдоха, дискомфорт при дыхании) свидетельствовали о тяжелом течении заболевания и отмечались у 39,2% пациентов. Неврологическая симптоматика характеризовалась симметричностью поражения и отсутствием нарушений чувствительности. Развитие паралитической дыхательной недостаточности с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) наблюдалось у 57 пациентов (36,1%). Длительность пребывания на ИВЛ составляла от 1 до 101 дня, в среднем $15,09 \pm 1,99$ дня.

За анализируемый период в ГБУЗ «ВОКИБ № 1» умерло 27 пациентов (15 мужчин и 12 женщин), суммарная летальность составила 17,1%, что чуть ниже, чем в среднем по всем лечебным учреждениям, в которых проходили лечение пациенты с данной патологией. Значимого различия числа летальных исходов среди мужчин и женщин не было (18,8% и 15,4% соответственно). Необходимо отметить, что в клинику переводились наиболее тяжелые пациенты из других стационаров, нередко уже находящиеся на ИВЛ, что и объясняет высокую летальность. Возраст умерших пациентов составлял от 20 до 84 лет, в среднем $51,37 \pm 3,49$ года. Инкубационный период был менее суток у 22 пациентов (81,5%), и лишь у 4 пациентов (14,8%) он составлял 2–3 дня, в 1 случае – 5 дней. Госпитализация в клинику осуществлялась в 16 случаях (59,3%) переводом из других стационаров, в 9 случаях (33,3%) по направлению СМП и в 2 случаях (7,4%) по направлению поликлиники. Лабораторное подтверждение заболевания имело место в 17 случаях, закончившихся летально (63,0% от числа всех летальных). У умерших наиболее часто выделялся ботулотоксин типа А – 7 человек, что составило 41,2% от числа умерших с определенным типом и 58% от всех пациентов, у которых был выделен тип А, тип Е – у 6 пациентов (35,3 и 23% соответственно), тип В – у 1 пациента (5,9 и 20% соответственно), в 3 случаях тип ботулотоксина не был определен. Длительность госпитализации пациентов, у которых заболевание закончилось летально, составляла от 1 до 59 койко-дней, в среднем $9,41 \pm 2,89$ дня. В 10 случаях (37,0%) больные погибли в первые 3 суток (от 1 до 3 койко-дней), что указывает на крайнюю степень тяжести пациентов при госпитализации. Основной причиной летальных исходов являлась острая дыхательная и сердечная недостаточность. У 10 пациентов старшей

возрастной группы развилась декомпенсация хронической сердечно-сосудистой патологии с последующим развитием полиорганной недостаточности. В 3 случаях диагностирована аспирационная пневмония.

Все первичные пациенты с ботулизмом госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения серотерапии противоботулинической сывороткой (ПБС) для нейтрализации циркулирующего в крови токсина. Так как тип ботулотоксина еще не был идентифицирован, вводилась ПБС типов АВЕ: тип А – 10 000 Ед, тип В – 5000 Ед, и тип Е – 10 000 Ед, внутривенно однократно (независимо от степени тяжести заболевания) по методике Безредко (в соответствии с инструкцией от 17.02.2000 г.). С этиотропной целью также проводился курс антибактериальной терапии хлорамфениколом или ампициллином в стандартных средних дозах курсом 7 дней. При стабилизации состояния пациенты переводились для дальнейшего лечения в отделение кишечных инфекций. Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания проводилась патогенетическая терапия, парентеральное питание до купирования пареза желудочно-кишечного тракта (ежедневное промывание желудка, кишечника). При нарушении глотания устанавливался назогастральный зонд с возобновлением как можно раньше энтерального питания. При длительности ИВЛ более 5 дней согласно протоколу ведения реанимационных больных с нарушением функции дыхания выполнялась трахеостомия. Время выписки больных из стационара зависело от скорости обратного развития симптомов и восстановления актов глотания, фонации, артикуляции, разрешения проявлений вторичных осложнений.

Обсуждение полученных результатов

Пищевой ботулизм регистрируется в Волгоградской области ежегодно. С 2005 по 2023 год число случаев этого заболевания колебалось от 7 до 45 в год, летальность составляла от 3,9 до 61,1% (в среднем – 17,2%). Тенденции к снижению заболеваемости и летальности не прослеживаются, что требует активизации профилактической работы. Поскольку заболевание преобладает среди лиц трудоспособного возраста (83,5% заболевших), целесообразно проведение санитарно-просветительской работы на различных предприятиях, в организациях.

В Волгоградской области за анализируемый период в 100% случаев причиной заболевания служили продукты домашнего производства. Среди факторов передачи наиболее значимым является рыба (соленая, вяленая, копченая) – 62,7%, на чем следует акцентировать внимание при проведении просветительской деятельности. В меньшей степени причиной заболевания являлись грибы домашнего консервирования (17%) и домашние овощные консервы (19,6%), причем отмечена тенденция к уменьшению числа случаев, связанных с употреблением овощных консервов (с 2016 года не зафиксировано

ни одного), что, вероятно, связано со снижением их производства населением. Для свое-временной и правильной диагностики инфекционных заболеваний важен развернутый эпидемиологический анамнез, в частности для ботулизма – с детальной верификацией пищевого пути заражения, о чем следует регулярно напоминать специалистам неинфекционного профиля.

Инкубационный период был от 4 часов до 8 суток, в среднем – $43,7 \pm 4,16$ часа, у 81,5% умерших – менее суток. В 73,4% случаев заболевание протекало в среднетяжелой и тяжелой формах (34,2 и 39,2% соответственно). Отмечена корреляция длительности инкубационного периода и тяжести течения, летальности. Тяжелое течение заболевания у 36,1% пациентов сопровождалось развитием паралитической дыхательной недостаточности и требовало проведения длительной ИВЛ. В связи с этим необходимо особое внимание уделять пациентам с коротким инкубационным периодом. Влияния на исход заболевания таких факторов, как пол, возраст, наличие беременности, не выявлено.

В Волгоградской области наиболее часто регистрировались случаи, вызванные ботулотоксином типа E, реже – A, B, однако были единичные случаи выявления типа F, что требует поддержания запаса соответствующей сыворотки. Среди умерших с установленным типом ботулотоксина преобладали пациенты, у которых определялся тип A, что позволяет судить о большей тяжести процесса, вызванного им.

Заключение

Высокий процент переводов пациентов в инфекционную больницу из стационаров неинфекционного профиля (50%) свидетельствует о трудностях диагностики в раннем периоде заболевания. Наиболее частые «маски»: острое нарушение мозгового кровообращения, гастроэнтероколит. Имеет место недооценка офтальмоплегического синдрома (у 73,4% пациентов он встречается с первых часов заболевания).

С учетом нередких ошибок диагностики на первичном этапе оказания медицинской помощи пациентам с пищевым ботулизмом необходима постоянная работа по актуализации знаний о данном тяжелом пищевом бактериальном отравлении среди врачей амбулаторного звена, приемных отделений стационаров, скорой медицинской помощи.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – КТД

Сбор и обработка материала – БЕА, ТМС

Статистическая обработка – ОАВ, МИВ

Написание текста – КТД, МИВ, ЧОА

Редактирование – ЧОА

Литература / References

- Lonati D, Schicchi A, Crevani M, Buscaglia E, Scaravaggi G, Maida F, Cirronis M, Petrolini VM, Locatelli CA. Foodborne Botulism: Clinical Diagnosis and Medical Treatment. *Toxins (Basel)*. 2020;12(8):509. doi: 10.3390/toxins12080509
- Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым больным ботулизмом (классическим пищевым отравлением, вызванным *Clostridium botulinum*) (временные). М., 2016. 78 с. [Clinical recommendations (treatment protocol) for the provision of medical care to adult patients with botulism (classic food poisoning caused by *Clostridium botulinum*) (temporary). Moscow. 2016. 78 p. (In Russ.).]
- Никифоров В.В., Томилин Ю.Н., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Трудности ранней диагностики и лечения ботулизма. *Архив внутренней медицины*. 2019;4:253–9. [Nikiforov VV, Tomilin YuN, Chernobrovkina TYa, Yankovskaya YaD, Burova SV. Difficulties of early diagnosis and treatment of botulism. *Archive of Internal Medicine*. 2019;4:253–9 (In Russ.).] doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259
- Никифоров В.В. Ботулизм. В кн.: *Инфекционные болезни: национальное руководство*. Под ред. Юшук Н.Д., Венгерова Ю.Я. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 558–568 с. [Nikiforov VV. Botulism. In: *Infectious diseases: National guidelines*. Ed. Yushchuk N.D., Vengerova Yu.Ya. 2nd ed., reprint. and additional Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 558–568 с. (In Russ.).]
- Харченко Г.А., Кимирилова О.Г., Кимирилов А.А. Трудности дифференциальной диагностики ботулизма. *Лечащий врач*. 2020; 1: 47–51. [Kharchenko GA, Kimirilova OG, Kimirilov AA. Difficulties of differential diagnosis of botulism. *Lechaschi Vrach*. 2020; 1: 47–51 (In Russ.).] doi: 10.26295/OS.2019.70.74.010
- Шостакович-Корецкая Л.Р., Шевченко-Макаренко О.П., Галущенко С.А., Росицкая О.А., Ляхова Е.Ю. Ботулизм или инсульт: трудности дифференциальной диагностики. Клинические случаи. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2021;10(2):245–57. [Shostakovich-Koretskaya LR, Shevchenko-Makarenko OP, Galushchenko SA, Rositskaya OA, Lyakhova EY. Botulism or stroke: difficulties of differential diagnosis. Clinical cases. *Klinicheskaya Infektologiya i Parazitologiya*. 2021;10(2):245–57 (In Russ.).] doi: 10.34883/PI.2021.10.2.030
- Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(2):1–30. doi: 10.15585/mmwr.rr7002a1
- Саидова Т.И., Саидова Р.С., Абусева А.С. Ботулизм. Современное представление, исторические сведения, клинические проявления. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2023;1:75–7. [Saidova TI, Saidova RS, Abusueva AS. Botulism. Current understanding, historical information, clinical manifestations. *Medicine. Sociology. Philosophy. Applied Research*. 2023;1:75–7 (In Russ.).]
- Шерхова Д.З. Ботулизм: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы). *Молодой ученый*. 2020;50(340):389–91. [Sherkhova DZ. Botulism: clinic, diagnosis, treatment (literature review). *Molodoi Uchenyi*. 2020;50(340):389–91 (In Russ.).]
- Макарова И.В., Осипов А.В., Иоанниди Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика пищевого ботулизма в Волгограде. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2014;1:52–3. [Makarova IV, Osipov AV, Ioannidi EA. Clinical and epidemiological characteristics of food botulism in Volgograd. *Journal of Volgograd State Medical University*, 2014;1:52–3 (In Russ.).]
- Нутрициология и клиническая диетология. Национальное руководство [Электронный ресурс] Под ред. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970453520-EXT.html>. [Nutritionology and clinical dietetics. *National Leadership* [Electronic resource] Eds. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. Access mode: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970453520-EXT.html> (In Russ.).]

УДК 611.137.2:611.165]:616.137-005-07:519.7

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-49-52



Способ оценки вероятности наличия внутритазовых анастомозов верхней ягодичной артерии у людей

А.В. Кузьменко, В.Н. Жданович

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Цель – разработать математические модели для определения вероятности наличия или отсутствия внутритазовых анастомозов верхней ягодичной артерии (ВЯА) у мужчин и женщин. **Материалы и методы:** числовые данные для проведения дискриминантного анализа были получены в результате проведенных исследований на нефиксированных трупах (132 трупа мужчин в возрасте от 40 до 60 лет и 60 трупов женщин в возрасте от 35 до 74 лет). Для достижения поставленной цели были применены следующие методы исследования: препарирование, морфометрия, инъекция сосудов соматотипирования, математическое моделирование. **Результаты:** при проведении оценки независимых показателей для получения математических моделей, прогнозирующих высокую или низкую вероятность наличия внутритазовых анастомозов ВЯА у мужчин и женщин, установлено, что статистически значимыми переменными-предикторами для линейной дискриминантной функции являются значения длины и диаметра артерии. При определении вероятности наличия или отсутствия внутритазовых анастомозов ВЯА точность математической модели у мужчин составила 93,8%, а у женщин – 91,7%. Отнесение каждого нового случая исследования к группе лиц мужского пола с высокой или низкой вероятностью наличия внутритазовых анастомозов ВЯА может быть рассчитано по следующим формулам: $y_0 = -11,174 + 1,465x_1 + 5,139x_2$ и $y_1 = -31,459 + 4,101x_1 + 6,436x_2$, а у женщин – $y_0 = -99,896 + 1,821x_1 + 2,964x_2$ и $y_1 = -103,737 + 3,685x_1 + 3,493x_2$, где x_1 – значение диаметра ВЯА для каждого нового случая, x_2 – значение длины ВЯА для каждого нового случая. Если $y_0 > y_1$, то мужчина или женщина относится к группе с низкой вероятностью наличия внутритазовых анастомозов ВЯА, если $y_0 < y_1$, то – к группе людей с высокой вероятностью наличия аналогичных внутритазовых соустьев. **Заключение:** разработанные математические модели с достаточно высокой точностью могут прогнозировать наличие или отсутствие внутритазовых анастомозов ВЯА у мужчин и женщин.

Ключевые слова: математическое моделирование, артериальные анастомозы, линейная дискриминантная функция, анатомия, полость таза, эндоваскулярная эмболизация

Поступила в редакцию: 26.03.2024. Получена после доработки: 19.04.2024. Принята к публикации: 18.06.24

Для цитирования: Кузьменко А.В., Жданович В.Н. Способ оценки вероятности наличия внутритазовых анастомозов верхней ягодичной артерии у людей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:49–52. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-49-52

Для корреспонденции: Кузьменко Александр Викторович – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии (246000, г. Гомель, ул. К. Маркса, 11а); ORCID: 0000-0002-0116-7481; тел. +375 (232) 34-23-78; e-mail: alexxx3800@mail.ru

Probability assessment method for intrapelvic anastomoses of superior gluteal artery in humans

A.V. Kuzmenko, V.N. Zhdanovich

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Aim. To develop mathematical models for determining the probability of intrapelvic anastomoses of the superior gluteal artery (SGA) in males and females. **Materials and methods.** Numerical data for discriminant analysis were obtained as a result of studies on 132 unidentified male (aged 40 to 60 years) and 60 female (aged 35 to 74 years) corpses. The following methods were used: preparation, morphometry, injection of blood vessels, somatotyping, mathematical modeling. **Results.** The length and diameter of SGA in men and women were found to be statistically significant predictor variables for the linear discriminant function. When assessing the probability of intrapelvic anastomoses of SGA using the proposed mathematical model, its accuracy was found to be 93.8 and 91.7% for men and women, respectively. The assignment of each new case to a group of males with a high or low probability of having intrapelvic anastomoses can be calculated using the following formulas: $y_0 = -11.174 + 1.465x_1 + 5.139x_2$ and $y_1 = -31.459 + 4.101x_1 + 6.436x_2$, in groups of females – $y_0 = -99.896 + 1.821x_1 + 2.964x_2$ and $y_1 = -103.737 + 3.685x_1 + 3.493x_2$. Here, x_1 is the SGA diameter for each new case and x_2 is the SGA length for each new case. If $y_0 > y_1$, then the man or woman belongs to the group with a low probability of having intrapelvic anastomoses of the SGA. If $y_0 < y_1$, then the people belong to a group with a high probability of having similar intrapelvic collaterals. **Conclusion.** The developed mathematical models can be used to predict the presence or absence of intrapelvic anastomoses of SGA in males and females with sufficiently high accuracy.

Keywords: mathematical modeling, arterial anastomoses, linear discriminant function, anatomy, pelvic cavity, endovascular embolization

Received 26 March 2024; Revised 19 April 2024; Accepted 18 June 2024

For citation: Kuzmenko A.V., Zhdanovich V.N. A method for assessing the likelihood of having intrapelvic anastomoses of the superior gluteal artery in humans. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:49–52. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-49-52

Corresponding author: Alexander V. Kuzmenko, Cand. Sci. (Med.), Associate professor at the Department of Human Anatomy with the course of Operative Surgery and Topographic Anatomy of Gomel State Medical University (11a K. Marksa street. Gomel, 246000, Belarus); ORCID: 0000-0002-0116-7481; phone: +375 (232) 34-23-78; e-mail: alexxx3800@mail.ru

Разработка и внедрение расходящих эндовазкулярических материалов, обладающих различными физическими характеристиками и возможностями проникать в артерии мелкого, среднего и большого калибра, значительно расширили возможности внутрисосудистых оперативных приемов [1, 2]. В результате стали достижимыми для хирургических вмешательств периферические артерии, которые являются труднодоступными при выполнении стандартных оперативных приемов [3]. Вместе с тем в специализированных литературных источниках сообщается, что воздействие окольного кровотока через артериальные анастомозы на расходящий эндовазкулярный материал, размещенный в просвете определенного сосуда, может негативно влиять на исход операции [4]. Авторы современных научных публикаций указывают на тот факт, что без глубоких знаний анатомии анастомозов артерии, на которой будет производиться эндовазкулярная операция, в ряде случаев не удастся достичь приемлемого результата [5].

Исследования анатомии анастомозов артерий таза на протяжении длительного периода времени сводились лишь к получению информации, которая давала представление специалистам какие именно сосуды связаны между собой артериальными соустьями [6, 7]. Затем появились печатные работы, в которых приводились отрывочные сведения по частоте встречаемости (наличия) отдельных анастомозов таза [7]. Несмотря на появление современных работ, описывающих топографию, частоту встречаемости и морфометрические характеристики анастомозов верхней ягодичной артерии (ВЯА) у людей обоего пола, до сих пор отсутствуют публикации, излагающие алгоритмы по прогнозированию таких параметров, как наличие или отсутствие анастомотических ветвей этого сосуда.

Известно, что ВЯА является ветвью внутренней подвздошной артерии, которая наиболее часто повреждается при переломах костей таза [3]. Вследствие этого в полости малого таза возникает быстрорастущая гематома. В такой ситуации до проведения селективного оперативного приема на ВЯА, который обеспечит надежный гемостаз, необходимо собрать максимум информации о внутритазовых коллатералях этой артерии [5]. Затем в ходе операции исключить из кровотока ту часть русла ВЯА, в которой идентифицированы ее анастомотические ветви. В противном случае может развиться повторное кровотечение [7].

Таким образом, остаются актуальными научные работы, направленные на разработку математических моделей, прогнозирующих вероятность наличия внутритазовых анастомозов ВЯА у мужчин и женщин.

Цель исследования – с помощью дискриминантного анализа разработать математические модели для определения вероятности наличия или отсутствия внутритазовых анастомозов ВЯА у мужчин и женщин.

Материалы и методы

Числовые данные для проведения дискриминантного анализа были получены в результате проведенных исследований на нефиксированных трупах (132 трупа мужчин в возрасте от 40 до 60 лет и 60 трупов женщин в возрасте от 35 до 74 лет). Весь комплекс работ с биологическим материалом был одобрен этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета (протокол №1 от 15.05.2019 г.). При формировании вариационных рядов, необходимых для анализа показателей независимых признаков линейной дискриминантной функции (ЛДФ), были отобраны следующие морфометрические параметры: длина тела трупа и его соматотип [6], плечевой индекс (расстояние между крайними точками акромионов лопаток), длина ВЯА, диаметр ВЯА.

Измерение длины, а затем диаметра ВЯА у мужчин и женщин осуществляли после препарирования париетальных и висцеральных артериальных сосудов таза. Для повышения уровня визуализации внутритазовых анастомозов этой артерии на этапе выделения дистальной части аорты и ее ветвей вводили 60 мл раствора красной туши.

Оценку коэффициентов всех полученных математических моделей производили для уравнения следующего вида: $y = C + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n$, где x_i – наиболее информативные из анализируемых признаков; a_i – коэффициенты; C – константа.

При разделении мужчин на группы с высокой вероятностью наличия внутритазовых анастомозов ВЯА и группы с низкой вероятностью аналогичного признака была сформирована матрица наблюдений (выборка, в которой изначально проводилась оценка точности математической модели) в количестве 84 человека (первая группа). Для тестирования полученных математических моделей произвели отбор 48 мужчин (не входивших ранее в матрицу наблюдений) в отдельную выборку (вторая группа).

У женщин выборка для оценки точности математических моделей состояла из 34 человек (первая группа), а для тестирования полученных моделей – из 24 человек (вторая группа).

Математическое моделирование осуществляли в среде пакета статистических программ «Statistica» 13.0 (Trial-версия).

Результаты исследования

При проведении оценки независимых показателей для получения математических моделей, прогнозирующих высокую или низкую вероятность наличия внутритазовых анастомозов ВЯА у мужчин, установлено, что статистически значимыми

переменными-предикторами для ЛДФ являются значения длины и диаметра этой артерии. Статистика переменных, включенных в модель для людей мужского пола, представлена в виде таблицы (табл. 1).

Фиксацию результатов классификации значимых переменных-предикторов ЛДФ у мужчин для ВЯА производили при следующих параметрах: Wilks, Lambda = 0,226, F-remove – F (2,129) = 220,72, значимость модели – $p < 0,001$. Вместе с тем не имеющие значительного влияния независимые переменные на признак наличия или отсутствия внутритазовых анастомозов ВЯА у мужчин не вошли в модель. К таковым относились длина тела трупа и его соматотип, а также плечевой индекс.

Для наиболее значимых переменных-предикторов ЛДФ у людей мужского пола были рассчитаны стандартизованные коэффициенты (табл. 2).

При проведении программного анализа по классификации параметров (наличие или отсутствие внутритазовых анастомозов ВЯА) в первой группе у мужчин установлено, что в выборке, включающей 20 человек с наличием одного или более одного анастомозов, корректное определение присутствия артериальных соустьев составило 17 случаев. В выборке с отсутствием анастомозов ВЯА, состоящей из 64 человек мужского пола, было корректно определено отсутствие коллатералей в 62 случаях. Таким образом, точность математической модели составила 94,1%. Для проверки работоспособности полученной модели задействовали вторую группу мужчин, состоящую из 26 людей с наличием внутритазовых анастомозов ВЯА и 22 человек без аналогичных артериальных соустьев. В выборке людей мужского пола, включающей 26 человек с наличием одной или более одной внутритазовой коллатерали ВЯА, корректное определение присутствия анастомозов составило 23 случая. В выборке мужчин с отсутствием анастомозов ВЯА, состоящей из 22 человек, было корректно определено отсутствие коллатералей в 22 случаях. Точность модели во второй группе составила 93,8%.

Отнесение каждого нового случая исследования к группе лиц мужского пола с высокой или низкой вероятностью наличия внутритазовых анастомозов

ВЯА может быть рассчитано по следующим формулам: $y_0 = -11,174 + 1,465x_1 + 5,139x_2$ и $y_1 = -31,459 + 4,101x_1 + 6,436x_2$, где x_1 – значение диаметра ВЯА для каждого нового случая, x_2 – значение длины ВЯА для каждого нового случая. Если $y_0 > y_1$, то мужчина относится к группе с низкой вероятностью наличия внутритазовых анастомозов ВЯА, если $y_0 < y_1$, то – к группе людей мужского пола с высокой вероятностью наличия аналогичных внутритазовых соустьев.

При проведении оценки независимых показателей для получения математических моделей, прогнозирующих высокую или низкую вероятность наличия внутритазовых анастомозов ВЯА у женщин, установлено, что статистически значимыми переменными-предикторами для ЛДФ являются значения длины и диаметра ягодичных артерий. Статистика переменных, включенных в модель для людей женского пола, представлена в виде таблицы (табл. 3).

Анализ и фиксацию результатов классификации значимых переменных-предикторов ЛДФ у женщин для ВЯА производили при следующих параметрах: Wilks, Lambda = 0,339, F-remove – F (4,55) = 26,797, значимость модели – $p < 0,001$.

Определенные в программной среде показатели как не имеющие значительного влияния независимые переменные на признак наличия или отсутствия внутритазовых анастомозов ВЯА у женщин не вошли в модель. К этим показателям относились длина тела трупа и его соматотип, а также плечевой индекс. Для наиболее значимых переменных-предикторов ЛДФ у людей женского пола были рассчитаны стандартизованные коэффициенты (табл. 4).

В ходе проведения программного анализа по классификации таких параметров, как наличие или отсутствие внутритазовых анастомозов ВЯА в первой группе у женщин, установлено, что в выборке, включающей 5 человек с наличием одного или более одного анастомозов, корректное определение присутствия артериальных соустьев составило 5 случаев. Дальнейшая оценка показала, что в выборке с отсутствием анастомозов ВЯА, состоящей из 31 женщин, было корректно определено отсутствие коллатералей в 30 случаях. Таким

Таблица 1

Статистика переменных, включенных в модель у мужчин

Переменные	Wilks	F-remove	p
Длина ВЯА	0,238	6,768	0,010
Диаметр ВЯА	0,696	268,187	0,001

Таблица 2

Коэффициенты дискриминантных функций для переменных, включенных в модель у мужчин

Переменные	Отсутствие анастомозов (y_0)	Наличие анастомозов (y_1)
Длина ВЯА	5,139	6,436
Диаметр ВЯА	1,465	4,101
Constant ВЯА	-11,174	-31,459

Таблица 3

Статистика переменных, включенных в модель у женщин

Переменные	Wilks	F-remove	p
Длина ВЯА	0,149	3,563	0,011
Диаметр ВЯА	0,865	85,305	0,001

Таблица 4

Коэффициенты дискриминантных функций для переменных, включенных в модель у женщин

Переменные	Отсутствие анастомозов (y_0)	Наличие анастомозов (y_1)
Длина ВЯА	2,964	3,493
Диаметр ВЯА	1,821	3,685
Constant ВЯА	-99,896	-103,737

образом, точность математической модели составила 94,6%. С целью проверки работоспособности полученной модели задействовали вторую группу женщин, состоящую из 11 людей с наличием внутритазовых анастомозов ВЯА и 13 человек без аналогичных артериальных соустьев. В выборке людей женского пола, включающей 11 человек с наличием одной или более одной внутритазовой коллатерали ВЯА, корректное определение присутствия анастомозов составило 10 случаев. В выборке женщин с признаком отсутствия анастомозов ВЯА, состоящей из 13 человек, было корректно определено отсутствие коллатералей в 12 случаях. Точность модели во второй группе составила 91,7%.

Отнесение каждого нового случая исследования к группе лиц женского пола с высокой или низкой вероятностью наличия внутритазовых анастомозов ВЯА может быть рассчитано по следующим формулам: $y_0 = -99,896 + 1,821x_1 + 2,964x_2$ и $y_1 = -103,737 + 3,685x_1 + 3,493x_2$, где x_1 – значение диаметра ВЯА для каждого нового случая, x_2 – значение длины ВЯА для каждого нового случая. Если $y_0 > y_1$, то женщина относится к группе с низкой вероятностью наличия внутритазовых анастомозов ВЯА, если $y_0 < y_1$, то – к группе людей женского пола с высокой вероятностью наличия аналогичных внутритазовых соустьев.

Обсуждение полученных результатов

Разработанные в ходе настоящего исследования формулы для определения вероятности наличия или отсутствия внутритазовых анастомозов ВЯА, обладают рядом положительных качеств. Одним из них является небольшое количество переменных, необходимых для проведения нужных расчетов. Этот факт значительно влияет на скорость сбора числовых данных для проведения дальнейшего анализа. Необходимо подчеркнуть, что измерение таких параметров, как длина и диаметр ВЯА в ходе выполнения компьютерной томограммы с ангиоконтрастированием и применения соответствующих программных приложений не составляет большого труда для среднестатистического врача-диагноста [8, 9]. Вторым положительным качеством предложенных формул является их простота и содержание крайне ограниченного количества арифметических действий. Вследствие этого предлагаемый метод можно рекомендовать широкому кругу специалистов.

Важной закономерностью полученных результатов нашего исследования является то, что, несмотря на содержание малого количества переменных-предикторов, входящих в предложенные математические модели, сохраняется высокая точность (более 90%) корректно определяемых искомым признакам у мужчин и женщин для каждого нового анализируемого случая.

Учитывая тот факт, что на сегодня в специализированных литературных источниках отсутствуют

описания моделей для определения наличия и отсутствия внутритазовых анастомозов ВЯА, изложенный в настоящей работе способ оценки этих признаков позволит расширить арсенал методов исследования у врачей с рентгенохирургическим или рентгенодиагностическим профилем работы.

Заключение

Разработанные математические модели с достаточно высокой точностью могут прогнозировать наличие или отсутствие внутритазовых анастомозов ВЯА у мужчин и женщин. Установлено, что значимыми переменными-предикторами для полученных моделей являются значения длин и диаметров ВЯА.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Hu J, Albadawi H, Oklu R, Chong BW, Deipolvi AR, Sheth RA, Khademhosseini A. Advanced in biomaterials and technologies for vascular embolization. *Advanced Materials*. 2019;31(33):e1901071. doi: 10.1002/adma.201901071
2. Torres I, De Luccia N. Artificial vascular models for endovascular training (3 D printing). *Innovative Surgical Sciences*. 2018;3(3):225–34. doi: 10.1515/iss-2018-0020
3. Singh A, Kumar A, Kumar P, Kumar S, Gamanagatti S. “Beyond saving lives”: current perspectives of interventional radiology in trauma. *World Journal of Radiology*. 2017;9(4):155–77. doi: 10.4329/wjr.v9.i4.155
4. Pal A, Blanz J, Gomes KJ, Preul MC, Vemon BL. Liquid embolics: emerging options and applications. *Gels*. 2023;9(5):378. doi: 10.3390/gels9050378
5. Burdick TS, Hoffer EK, Kooy T, Ghodke B, Stames BW, Valji K. Which arteries are expendable? The practice and pitfalls of embolization throughout the body. *Seminars in Interventional radiology*. 2008;25(3):191–203. doi: 10.1055/s-0028-1085925
6. Кузьменко А.В., Шкварко М.Г. Хирургическая анатомия внеорганных анастомозов маточной артерии. *Акушерство и гинекология*. 2020;(7):117–21. [Kuzmenko AV, Shkvarko MG. Surgical anatomy of the extraorgan anastomoses of the uterine artery. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(7):117–21 (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2020.7.117-121
7. Кузьменко А.В., Шкварко М.Г. Хирургическая анатомия внутритазовых анастомозов верхней ягодичной артерии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(11):74–8. [Kuzmenko AV, Shkvarko MG. Surgical anatomy of the intrapelvic anastomoses of the superior gluteal artery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;(11):74–8 (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia202011174
8. Vaidya R, Waldron J, Scott A, Nasr K. Angiography and embolization in the management of bleeding pelvic fractures. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2018;26(4):68–76. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00600
9. Weir A, Kennedy P, Joyce S, Ryan D, Spence L, McEntee M, Maher M, O'Connor O. Endovascular management of pelvic trauma. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(14):1196. doi: 10.21037/atm-20-4591

УДК 618.19-006.6-08:575.174.015.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-53-57



Фармакогенетическая оценка эффективности цитостатической терапии в зависимости от полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз T1 и M1 у пациенток с раком молочной железы

И.С. Гулян^{1,3}, Е.П. Быстрицкая², Н.Ю. Отставных², Г.С. Гулян³, Е.В. Худченко⁴,
Е.В. Елисеева¹, М.П. Исаева²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Россия

³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

⁴ Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

Цель. Изучить влияние делеционного полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз (*GSTT1*, *GSTM1*), на эффективность химиотерапии (ХТ) у пациенток с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) в Приморском крае. **Материалы и методы.** Обследовано 132 пациентки с диагнозом РМЖ в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст – 48 ± 13 лет), получивших химиотерапевтическое лечение. Генотипирование полиморфных вариантов *GSTM1* и *GSTT1* проводили с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции с последующим анализом кривых плавления продуктов реакции. **Результаты.** Безрецидивная выживаемость (БРВ) больных РМЖ с «нулевым» генотипом *GSTT1* была статистически значимо выше (116,7 месяца (9,6 года) против 75,8 месяца (6,2 года)), чем у пациенток с «нормальным» генотипом *GSTT1*. Так, в случае «нулевого» генотипа *GSTT1* риск рецидива заболевания снижился в 2,4 раза ($OR = 0,418$, $ДИ = 0,191-0,915$, $p = 0,024$). Как и в случае с *GSTT1*, БРВ больных с «нулевым» генотипом *GSTM1* возросла с 72,7 месяца (6 лет) до 76,1 месяца (6,3 года). При этом риск рецидива заболевания у носителей «нулевого» генотипа *GSTM1* снижился в 1,7 раза ($OR = 0,596$, $ДИ = 0,369-0,964$, $p = 0,033$) по сравнению с таковым у носителей «нормального» генотипа *GSTM1*. **Заключение.** Делеционный полиморфизм генов *GSTT1* и *GSTM1* оказывает значительное влияние на эффективность ХТ пациентов с РМЖ. Носители «нулевых» генотипов демонстрировали более высокую БРВ и меньший риск развития рецидива заболевания. Дальнейшие исследования в данном направлении и валидация полученных данных могут позволить индивидуализировать лечение пациентов с РМЖ, оптимизировать схемы ХТ и снизить число нежелательных явлений.

Ключевые слова: рак молочной железы, генетический полиморфизм, гены *GSTT1*, *GSTM1*

Поступила в редакцию: 09.01.2024. Получена после доработки: 14.01.2024. Принята к публикации: 10.07.2024

Для цитирования: Гулян И.С., Быстрицкая Е.П., Отставных Н.Ю., Гулян Г.С., Худченко Е.В., Елисеева Е.В., Исаева М.П. Фармакогенетическая оценка эффективности цитостатической терапии в зависимости от полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз T1 и M1 у пациенток с раком молочной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:53–57. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-53-57

Для корреспонденции: Гулян Изабелла Самсоновна – ассистент института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета, врач-онколог МЦ Дальневосточного федерального университета (690920, Приморский край, Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10, Кампус ДВФУ, корпус 6.2); ORCID: 0000-0001-7072-1688; РИНЦ: 3946-2290, тел. +7 (964) 41-59-97; e-mail: isabella.g@mail.ru

Pharmacogenetic assessment of cytostatic therapy efficacy depending on the polymorphism of T1 and M1 glutathione-S-transferase genes in breast cancer patients

I.S. Gulian^{1,3}, E.P. Bystritskaya², N.Y. Otstavnykh², G.S. Gulyan³, E.V. Hudchenko⁴,
E.V. Eliseeva¹, M.P. Isaeva²

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia

³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

⁴ Primorsky Regional Oncology Clinic, Vladivostok, Russia

Aim. To study the effect of deletion polymorphism of the GST genes (*GSTT1*, *GSTM1*) on chemotherapy (CT) efficacy in women diagnosed with breast cancer (BC) in the Primorsky Krai. **Materials and methods.** The study involved 132 women with breast cancer aged 23 to 79 years (mean age 48 ± 13 years) who received chemotherapy treatment. The detection of deletion (null) genotypes of *GSTM1* and *GSTT1* was carried out using multiplex PCR followed by an analysis of the melting curves of the reaction products. **Results.** Relapse-free survival (RFS) of BC patients with the “null” *GSTT1* genotype was statistically significantly higher (116.7 months (9.6 years) versus 75.8 months (6.2 years)) than in patients with the “normal” *GSTT1* genotype. Thus, in the case of the *GSTT1* “null” genotype, the risk of disease relapse decreased by 2.4 times ($HR = 0.418$, $CI = 0.191-0.915$, $p = 0.024$). Similar to *GSTT1*, the DFS of patients with the *GSTM1* null genotype increased from 72.7 months (6 years) to 76.1 months (6.3 years). At the same time, the risk of disease relapse in carriers of the “null” *GSTM1* genotype decreased by 1.7 times ($HR = 0.596$).

CI = 0.369–0.964, $p = 0.033$) compared with that in carriers of the “normal” *GSTM1* genotype. **Conclusions.** Deletion polymorphism of the *GSTT1* and *GSTM1* genes has a significant impact on chemotherapy efficacy in breast cancer patients. Carriers of “null” genotypes demonstrated a higher RFS and a lower risk of developing disease relapse. Further research in this direction and validation of the data obtained may contribute to individualizing the treatment of breast cancer patients, optimizing chemotherapy regimens, and reducing the number of adverse events.

Keywords: *mbreast cancer, genetic polymorphism, GSTT1, GSTM1 genes*

Received 9 January 2024; Revised 14 January 2024; Accepted 10 July 2024

For citation: Gulian I.S., Bystritskaya E.P., Otstavnykh N.Y., Gulyan G.S., Hudchenko E.V., Eliseeva E.V., Isaeva M.P. Pharmacogenetic assessment of the effectiveness of cytostatic therapy depending on the polymorphism of the glutathione-S-transferase T1 and M1 genes in patients with breast cancer. *Pacific Medical Journal.* 2024;3:53–57. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-53-57

Corresponding author: Isabella S. Gulian, assistant at the Institute of Surgery of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); oncologist at Far Eastern Federal University (FEFU building 6.2, village Ayaks, I. Russkiy, Vladivostok, 690922, Russia); ORCID: 0000-0001-7072-1688; tel. +7 (964) 41-59-97; e-mail: isabella.g@mail.ru

Химиотерапия (ХТ) является одним из основных методов лечения рака молочной железы (РМЖ), основанного на использовании цитотоксических препаратов (антрациклины, циклофосфамид, препараты таксанового ряда и др.). При этом эффективность и переносимость ХТ в значительной степени определяются генетическими особенностями пациента [1]. Персонализированный подход в онкологии, учитывающий генетику пациента, обеспечивает возможность назначать оптимальную схему лечения и прогнозировать нежелательные явления [2].

Современным подходом, способствующим развитию персонализированной онкотерапии, является фармакогенетика, основанная на определении полиморфных вариантов генов, ответственных за транспорт и метаболизм лекарственных препаратов, а следовательно, и за возможность реализации ими противоопухолевого эффекта. Перспективными молекулярно-генетическими маркерами являются полиморфные гены, кодирующие белки, участвующие в дезактивации и детоксикации различных ксенобиотиков. Изменение активности ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков и несбалансированность ее отдельных фаз зависит от состояния соответствующих генов, влияя на эффективность ХТ [3].

Ключевыми ферментами II фазы биотрансформации ксенобиотиков являются глутатион-S-трансферазы (GST), которые катализируют детоксикацию экзогенных и эндогенных соединений [4]. К наиболее часто встречающимся полиморфизмам GST относятся протяженные делеции в структурных частях генов *GSTM1* и *GSTT1*, приводящие к отсутствию соответствующих ферментов и, как следствие, изменению метаболизма ксенобиотиков, в т. ч. цитостатических препаратов [5, 6]. Предполагается, что гены глутатион-S-трансфераз могут обуславливать индивидуальный (вариабельный) ответ на медикаментозное лечение [7]. Тем не менее на сегодня представлены лишь ограниченные и противоречивые данные о влиянии делеционного полиморфизма генов *GST* на эффективность и безопасность цитотоксической терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями (ЗНО) [8, 9].

Целью данного исследования являлось изучение влияния делеционного полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* на эффективность ХТ у пациенток с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) в Приморском крае.

Материалы и методы

Исследование включало 132 пациентки с диагнозом РМЖ I–III стадии, получивших химиотерапевтическое лечение в соответствии с клиническими рекомендациями в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» г. Владивостока в 2013–2021 гг. Возраст пациенток составлял от 23 до 79 лет (средний возраст – $51,16 \pm 12,08$ года).

Работа выполнялась в соответствии приказом МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» (от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов» (2013 г.), стандартами CONSORT и GCP. От всех пациенток, участвующих в исследовании, было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования утвержден на заседании этического комитета ФГБОУ ВО ТГМУ (протокол № 3 от 16.11.2020 г.).

Исследовали образцы геномной ДНК из венозной крови пациентов. Генотипирование полиморфных вариантов *GSTM1* и *GSTT1* проводили с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции с последующим анализом кривых плавления продуктов реакции [10].

В качестве критериев эффективности противоопухолевых препаратов использовали общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) [11]. Определение статистических параметров проводили в программах MS Excel и SPSS Statistics 27.0.1. ОВ и БРВ оценивали методом Каплана – Мейера. Отношение рисков (ОР) развития рецидива по конкретному признаку вычисляли с определением 95% доверительного интервала

(ДИ) с помощью регрессии Кокса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В качестве объекта фармакогенетического исследования нами выбран делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз у женщин с диагнозом РМЖ, получивших химиотерапевтическое лечение и наблюдавшихся в период с 2013 по 2021 год. Были исследованы два генотипа *GSTM1* и *GSTT1*: «нулевой» – гомозиготный делеционный вариант (0/0), и «нормальный» – гомозиготный или гетерозиготный варианты по «дикому» аллелю (+/+, 0/+). В результате молекулярно-генетического анализа *GSTT1* «нормальный» генотип был обнаружен у 110 пациенток (83,3%), а «нулевой» генотип – у 22 пациенток (16,7%). Для *GSTM1* «нормальный» генотип был идентифицирован у 68 пациенток (51,5%), а «нулевой» генотип – у 64 пациенток (48,5%).

В качестве оценки влияния состояния полиморфных аллелей генов *GST* на эффективность ХТ нами была проанализирована ОВ и БРВ больных РМЖ. В данном исследовании в рассматриваемых группах за 8 лет наблюдений медиана показателя ОВ не была достигнута. Среднее время дожития составило 132,5 месяца (10,9 года). Медиана БРВ соответствовала 62,7 месяца (5,2 года), тогда как средняя величина дожития без рецидива – 86,4 месяца (7,1 года). Кривые Каплана – Мейера по ОВ и БРВ больных РМЖ с учетом генотипов *GSTT1* и *GSTM1* представлены на рисунках 1 и 2.

Для носителей «нулевого» генотипа *GSTT1* наблюдались более высокие показатели ОВ ($77,9 \pm 9,8\%$), по сравнению с «нормальным» генотипом *GSTT1* ($72,7 \pm 4,6\%$), однако эта зависимость не была статистически значимой. Риск развития летального исхода

также статистически не был значим и соответствовал 0,532 (95% ДИ = 0,189–1,498, $p = 0,224$). В отличие от ОВ, БРВ больных РМЖ с «нулевым» генотипом *GSTT1* была статистически значимо выше (116,7 месяца (9,6 года) против 75,8 месяца (6,2 года)) чем у пациенток с «нормальным» генотипом *GSTT1* (рис. 1). Этот факт дополнительно был подтвержден расчетом ОР: в случае «нулевого» генотипа *GSTT1* риск рецидива заболевания снижался в 2,4 раза (ОР = 0,418, ДИ = 0,191–0,915, $p = 0,024$). Величина БРВ при наличии «нулевого» генотипа *GSTT1* составила $70,4 \pm 10,2\%$ (медиана не была достигнута), в случае «нормального» генотипа *GSTT1* она снижалась до $45,8 \pm 5,1\%$.

Как и в случае с *GSTT1*, влияние делеционного полиморфизма *GSTM1* на ОВ пациенток с РМЖ, получивших ХТ, не было обнаружено. У носителей «нулевого» генотипа *GSTM1* величина ОВ была выше и составляла $82,0 \pm 5,2\%$, тогда как «нормальный» генотип *GSTM1* приводил к ее снижению до $65,2 \pm 6,3\%$. Однако данные различия были статистически не значимыми. При этом БРВ больных с «нулевым» генотипом *GSTM1* статистически значимо возрастала с 72,7 месяца (6 лет) до 76,1 месяца (6,3 года) (рис. 2). При этом риск рецидива заболевания у носителей «нулевого» генотипа *GSTM1* снижался в 1,7 раза (ОР = 0,596, ДИ = 0,369–0,964, $p = 0,033$) по сравнению с таковым у носителей «нормального» генотипа *GSTM1*.

Обсуждение полученных результатов

В данной работе исследован вклад делеционного полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* в общую и безрецидивную выживаемость пациенток с РМЖ, получивших ХТ. Нами обнаружено, что носительство «нулевых» генотипов *GSTM1* и *GSTT1* ведет к увеличению показателя БРВ. Присутствие данных «нулевых» генотипов

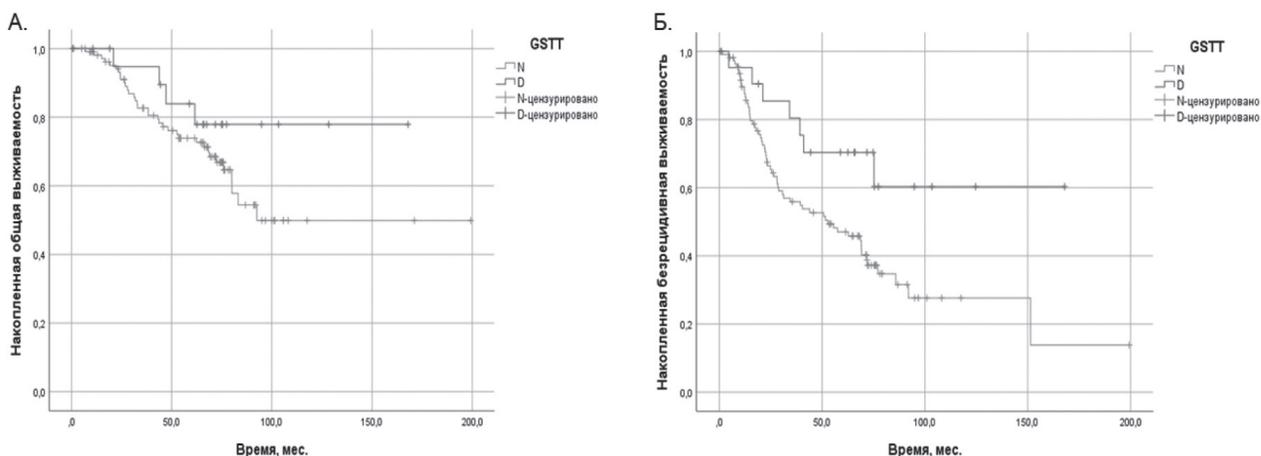


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость у пациенток с РМЖ после химиотерапии в зависимости от делеционного полиморфизма *GSTT1*. А – общая выживаемость, Б – безрецидивная выживаемость. N – «нормальный» генотип *GSTT1*, D – «нулевой» генотип *GSTT1*.

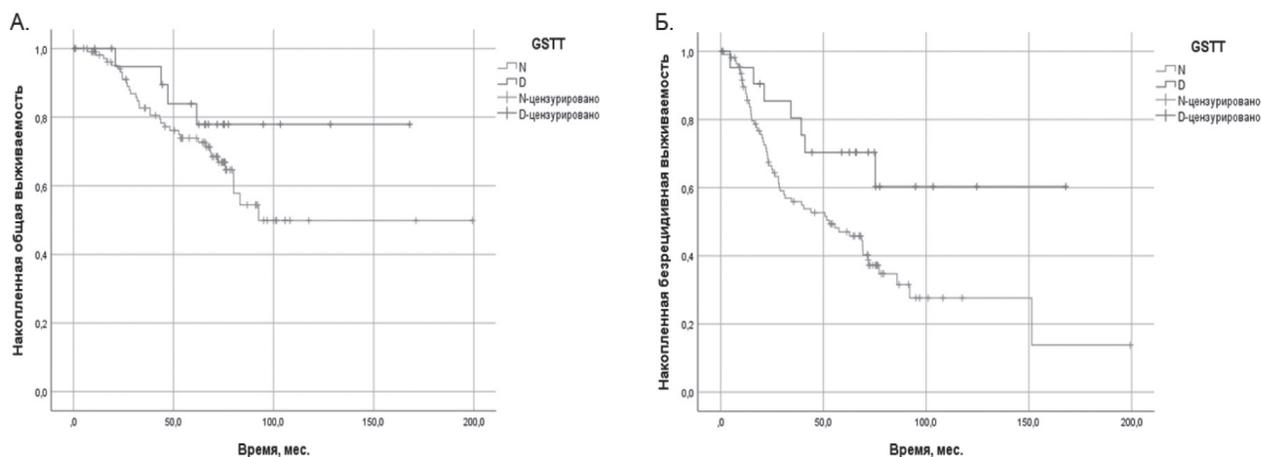


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость у пациенток с РМЖ после химиотерапии в зависимости от делеционного полиморфизма *GSTM1*. А – общая выживаемость, Б – безрецидивная выживаемость. N – «нормальный» генотип *GSTM1*, D – «нулевой» генотип *GSTM1*.

статистически значимо снижает вероятность рецидива РМЖ и играет защитную роль, предотвращая прогрессирование заболевания.

В литературе встречаются противоречивые результаты относительно роли *GSTM1* и *GSTT1* в лечении пациенток с РМЖ. Так, Li и соавт. [7] обнаружили, что «нормальный» генотип *GSTM1* может предотвращать прогрессирование РМЖ у без ХТ и в то же время отрицательно влиять на эффективность лечения после адъювантной ХТ. В работе Petros и соавт. [8] медиана ОВ пациенток с «нулевым» генотипом *GSTM1* была выше по сравнению с носителями «нормального» генотипа. Ambrosone и соавт. [12] также пришли к выводу, что женщины с делетированными вариантами *GSTM1* и *GSTT1* имеют меньший риск смерти от РМЖ. В то же время Duggan и соавт. [9] и Yang и соавт. [13] в своих работах не выявили какого-либо влияния полиморфизмов генов *GSTT1* и *GSTM1* на исход РМЖ. Аналогичные результаты получены для пациенток с «нулевыми» и «нормальными» генотипами *GSTT1* и *GSTM1* [14].

В нашем исследовании обнаружено положительное влияние «нулевых» генотипов *GSTT1* и *GSTM1* на эффективность ХТ пациенток с РМЖ, что может быть объяснено несколькими причинами. Известно, что цитостатические препараты, например, антрациклины и циклофосфамид, метаболизируются глутатион-S-трансферазами [1]. Их присутствие ускоряет биотрансформацию лекарственного препарата и закономерно снижает уровень циркулирующих активных терапевтических молекул. Кроме того, глутатион-S-трансферазы ингибируют окислительный стресс, вызванный цитостатическими препаратами, что в свою очередь способствует развитию резистентности опухоли к ХТ [7].

Таким образом, «нулевые» генотипы *GSTT1* и *GSTM1*, приводящие к отсутствию активных ферментов, положительно влияют на эффективность ХТ пациенток с РМЖ, но в то же время увеличивают ее токсическое действие.

Заключение

Делеционный полиморфизм генов *GSTT1* и *GSTM1* оказывает значительное влияние на эффективность ХТ пациенток с РМЖ. Носители «нулевых» генотипов демонстрировали более высокую БРВ и меньший риск развития рецидива заболевания. Дальнейшие исследования в данном направлении и валидация полученных данных могут позволить индивидуализировать лечение пациенток с РМЖ, оптимизировать схемы ХТ и снизить число нежелательных явлений.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Сбор и обработка материала, написание текста рукописи – ИСГ, ЕПБ, НЮО

Статистическая обработка – ЕВХ

Редактирование текста, консультативная помощь – ЕВЕ

Обзор публикаций по теме статьи – ГСГ

Редактирование текста рукописи – ВИА

Разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи – МПИ

Литература / References

- Сычёв Д.А., Мошетьова Л.К. Проблемы интеграции медицинской науки, образования и практического здравоохранения: фокус на персонализированную медицину. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(1):3–10. [Sychev DA, Moshetova LK. Problems of integrating medical science, image and practical health care: focus on personalized medicine. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2020;(1):3–10 (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0527-2020-1-3-10
- Бурденный А.М., Лукина С.С., Заварыкина Т.М., Пролина И.В., Бреннер П.К., Капралова М.А., Аткарская М.В., Филиппова Е.А., Иванова Н.А., Круглова М.П., Белова М.В., Бахрушина Е.О., Брага Э.А., Логинов В. И. Фармакогенетика

- лекарственных веществ при раке молочной железы и новые возможности улучшения их биодоступности. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019;63(4): 137–50. [Burdennyu AM, Lukina SS, Zavarykina TM, Pronina IV, Brenner PK, Kapralova MA, Atkarskaya MV, Filippova EA, Ivanova NA, Kruglova MP, Belova MV, Bahrushina EO, Braga EA, Loginov VI. Pharmacogenetics of drugs in breast cancer and new approaches for improvement of their bioavailability. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2019;64(4):137–50 (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2019.04.137-150
3. Абрамов М.Е., Шварова А.В., Степанова Е.В. Персонализированная химиотерапия: маркеры предсказания токсичности противоопухолевых препаратов. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2011;(4):73–6. [Abramov ME, Shvarova AV, Stepanova EV. Towards individualized treatment: predictive factors for chemotherapy related toxic effect. *Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin*. 2011;(4):73–6 (In Russ.)].
 4. Xiang Z, Snouwaert JN, Kovarova M, Nguyen M, Repenning PW, Latour AM, Cyphert JM, Koller BH. Mice lacking three Loci encoding 14 glutathione transferase genes: a novel tool for assigning function to the *GSTP*, *GSTM*, and *GSTT* families. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(6):1074–83. doi: 10.1124/dmd.113.056481
 5. Helsby NA, Yong M, van Kan M, de Zoysa JR, Burns KE. The importance of both CYP2C19 and CYP2B6 germline variations in cyclophosphamide pharmacokinetics and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(9):1925–34. doi: 10.1111/bcp.14031
 6. Dirven HA, van Ommen B, van Bladeren PJ. Involvement of human glutathione S-transferase isoenzymes in the conjugation of cyclophosphamide metabolites with glutathione. *Cancer Res*. 1994;54(23):6215–20.
 7. Li S, Lang GT, Zhang YZ, Yu KD, Shao ZM, Zhang Q. Interaction between glutathione S-transferase M1-null/present polymorphism and adjuvant chemotherapy influences the survival of breast cancer. *Cancer Med*. 2018;7(9):4202–7. doi: 10.1002/cam4.1567
 8. Petros, WP, Hopkins PJ, Spruill S, Broadwater G, Vredenburgh JJ, Colvin OM, Peters WP, Jones RB, Hall J & Marks JR. Associations between drug metabolism genotype, chemotherapy pharmacokinetics, and overall survival in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25): 6117–25. doi: 10.1200/JCO.2005.06.075
 9. Duggan C, Ballard-Barbash R, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, McTiernan A. Associations between null mutations in *GSTT1* and *GSTM1*, the *GSTP1* Ile(105)Val polymorphism, and mortality in breast cancer survivors. *SpringerPlus*. 2013;2: 450. doi: 10.1186/2193-1801-2-450
 10. Гулян И.С., Быстрицкая Е.П., Чернышева Н.Ю., Елисеева Е.В., Апанасевич В.И., Исаева М.П. Делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз (*GSTT1*, *GSTM1*) у пациенток с раком молочной железы в Приморском крае. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16:25–31. [Gulyan IS, Bystritskaya EP, Chernysheva NYu, Eliseeva EV, Apanasevich VI, Isaeva MP. Deletion polymorphism of glutathione S-transferase genes (*GSTT1*, *GSTM1*) in patients with breast cancer in Primorye region. *Tumors of Female Reproductive System*. 2020;16:25–31 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-25-31
 11. Тихомирова АВ. Критерии оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):34–40. [Tikhomirova AV. Criteria for evaluation of clinical efficacy of anticancer medicines. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2019;9(1):34–40 (In Russ.)]. doi: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40
 12. Ambrosone CB, Sweeney C, Coles BF, Thompson PA, McClure GY, Korourian S, Fares MY, Stone A, Kadlubar FF, Hutchins LF. Polymorphisms in glutathione S-transferases (*GSTM1* and *GSTT1*) and survival after treatment for breast cancer. *Cancer research*. 2001; 61(19):7130–5.
 13. Yang G, Shu XO, Ruan ZX, Cai QY, Jin F, Gao YT, Zheng W. Genetic polymorphisms in glutathione-S-transferase genes (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) and survival after chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103(1):52–8. doi: 10.1002/cncr.20729
 14. Gor PP, Su HI, Gray RJ, Gimotty PA, Horn M, Aplenc R, Vaughan WP, Tallman MS, Rebbeck TR, DeMichele A. Cyclophosphamide-metabolizing enzyme polymorphisms and survival outcomes after adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast cancer research: BCR*. 2010;12(3):R26. doi: 10.1186/bcr2570

УДК 616.98:578.834.1]-07-08

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-58-62



Оценка заболеваемости, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции в многопрофильном стационаре Ставропольского края в условиях пандемии COVID-19

Н.Е. Афанасьев¹, О.Ю. Позднякова², Т.Е. Кошель³¹ Городская клиническая поликлиника № 5, Ставрополь, Россия² Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия³ Ставропольская краевой онкологический диспансер, Ставрополь, Россия

Цель: оценить характер течения заболевания, лабораторную диагностику и результаты лечения у госпитализированных больных с инфекцией COVID-19. **Материалы и методы.** В период с января по декабрь 2021 г. проведен мониторинг новой коронавирусной инфекции COVID-19, средней степени тяжести, осложненной внебольничной полисегментарной пневмонией, 861 стационарного пациента терапевтического отделения ГБУЗ СК «ГКБ № 3» г. Ставрополя. Пациенты оценены по лабораторным данным, индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям, полу, возрасту, длительности стационарного лечения и исходу заболевания. **Результаты.** Более половины пациентов с инфекцией COVID-19 имели избыточную массу тела и сопутствующие заболевания на момент поступления, что существенно усугубляло течение и прогноз заболевания. Выявлена важная роль предикторов воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин, фибриноген, D-димер, лактатдегидрогеназа), показатели которых достоверно коррелировали с тяжестью состояния пациента. Динамическое мониторирование этих лабораторных показателей служило маркером адекватности проводимой терапии, однако не всегда являлось критерием для назначения антибактериальной терапии. Бактериологическая диагностика была применена лишь в 9,4% случаев. **Заключение.** Тяжесть течения новой коронавирусной инфекции не была ассоциирована с полом, но достоверно коррелировала с возрастом и наличием коморбидных сердечно-сосудистых, бронхолегочных и эндокринных заболеваний. Ретроспективный анализ выявил характерные лабораторные маркеры тяжести течения инфекции COVID-19. Установлено, что стартовая эмпирическая антибактериальная терапия была инициирована в 94% случаев при отсутствии достоверных объективных признаков наличия бактериальной инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, лабораторные показатели, антибиотикотерапия

Поступила в редакцию: 29.02.2024. Получена после доработки: 03.03.2024, 20.03.2024, 26.03.2024, 26.06.2024.

Принята к публикации: 9.07.24

Для цитирования: Афанасьев Н.Е., Позднякова О.Ю., Кошель Т.Е. Оценка заболеваемости, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции в многопрофильном стационаре Ставропольского края в условиях пандемии COVID-19. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:58–62. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-58-62

Для корреспонденции: Афанасьев Николай Евгеньевич – врач-терапевт, заведующий отделением специализированной медицинской помощи Городской клинической поликлиники № 5 (355007, г. Ставрополь, ул. Воронежская, 14а); ORCID: 0000-0002-3471-0401; тел.: +7 (928) 813-70-88; e-mail: dvamedika03@yandex.ru

Assessment of the disease course, diagnosis, and treatment of the new coronavirus infection in a Stavropol multidisciplinary hospital during the COVID-19 pandemic

N.E. Afanasiev¹, O.Y. Pozdnyakova², T.E. Koshel³¹ City Clinical Polyclinic No. 5, Stavropol, Russia² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia³ Stavropol Regional Oncological Dispensary, Stavropol, Russia

Aim. To evaluate the disease course, laboratory diagnosis, and treatment results of COVID-19 patients. **Materials and methods.** In the period from January to December 2021, the moderate and severe COVID-19 forms complicated by polysegmental community-acquired pneumonia were monitored in 861 patients admitted to Stavropol Clinical City Hospital No. 3. Patients were assessed according to laboratory data, body mass index, concomitant diseases, gender, age, duration of inpatient treatment, and disease outcome. **Results.** More than half of the COVID-19 patients were overweight and had concomitant diseases at the time of admission, which significantly worsened the course and prognosis of the disease. The inflammation predictors (C-reactive protein, procalcitonin, fibrinogen, D-dimer, lactate dehydrogenase) were found to have an important role, with their indicators correlating significantly with the severity of the patient's condition. Dynamic monitoring of these laboratory parameters served as a marker of the adequacy of the therapy; however, these were not always a criterion for prescribing antibacterial therapy. Bacteriological diagnostics was applied only in 9.4% of cases. **Conclusion.** Although the COVID-19 severity was not associated with gender, it correlated significantly with age and the presence of comorbid cardiovascular, bronchopulmonary, and endocrine diseases. A retrospective analysis revealed characteristic laboratory markers of the severity of COVID-19

infection. It was revealed that the initial empirical ABT was initiated in 94% of cases in the absence of reliable objective signs of bacterial infection.

Keywords: new coronavirus infection COVID-19, laboratory parameters, antibiotic therapy

Received 29 February 2024; Revised 3, 20, 26 March, 26 June 2024; Accepted 9 July 2024

For citation: Afanasiev N.E., Pozdnyakova O.Y., Koshel T.E. Assessment of the disease course, diagnosis, and treatment of the new coronavirus infection in a Stavropol multidisciplinary hospital during the COVID-19 pandemic. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:58–62. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-58-62

Corresponding author: Nikolay E. Afanasyev, internist, head of the department of specialized medical care of the City Clinical Polyclinic N 5 (14a Voronezh Street, Stavropol, 355007, Russia); ORCID: 0000-0002-3471-0401; phone: 8 (928) 813-70-88; e-mail: dvamedika03@yandex.ru

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 стартовала в декабре 2019 г. в Китае, провинции Хубэй, в городе Ухань, быстро и широко распространилась по всему миру и вскоре пересекла границы Российской Федерации, укоренившись на ее территории [1–4]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила чрезвычайную ситуацию международного значения. ВОЗ 11 марта 2020 г. сделала официальное заявление о начале пандемии.

В Ставропольском крае занос этой инфекции из Испании зарегистрирован в марте 2020 г. Многочисленные контакты нулевого пациента привели к молниеносному росту количества инфицированных в крае и увеличению госпитализированных пациентов [5].

Цель исследования: изучение характера течения заболевания, лабораторной диагностики и результатов лечения у госпитализированных больных с инфекцией COVID-19.

Материалы и методы

В период с января по декабрь 2021 г. проведен мониторинг новой коронавирусной инфекции COVID-19, средней степени тяжести, осложненной внебольничной полисегментарной пневмонией, 861 стационарного пациента терапевтического отделения ГБУЗ СК «ГКБ № 3» г. Ставрополя. Диагноз был верифицирован у всех поступивших выявлением РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции на амбулаторном этапе. При поступлении в стационар 99 (11,5%) больных направлены амбулаторно-поликлинической сетью г. Ставрополя по форме 057у-04, бригадой скорой медицинской помощи г. Ставрополя – 744 (86,4%), самообращение в приемный покой ГБУЗ СК «ГКБ № 3» – 18 (2,1%) пациентов. Пациенты, находившиеся в крайне тяжелом состоянии, исходя из наличия двух из следующих критериев: а) нарушение сознания; б) $SpO_2 < 92\%$ (на фоне кислородотерапии); в) ЧДД $> 35 \text{ мин}^{-1}$, согласно Приказу № 459н Минздрава РФ от 18 мая 2020 г. переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Больные оценены по лабораторным данным, индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям, полу, возрасту, а также по лабораторным показателям (С-реактивный белок, прокальцитонин, фибриноген, D-димер, лактатдегидрогеназа), длительности стационарного лечения и исходу заболевания. Посев клинического материала осуществляли согласно современным

нормативным документам. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 for Windows.

Результаты исследования

Отмечена следующая половозрастная структура: мужчин – 358 (41,6%), женщин – 503 (58,4%), из них старше трудоспособного возраста – 467 (54,2%) человек. Сопутствующая патология наблюдалась у 334 (56,4%) женщин и у 258 (43,6%) мужчин. У пожилых пациентов и пациентов с коморбидными сердечно-сосудистыми, бронхолегочными и эндокринными заболеваниями инфекция COVID-19 имела тенденцию к быстрому прогрессированию и более тяжелому течению, и это свидетельствовало о том, что наиболее достоверными предикторами тяжести заболевания после инфицирования SARS-CoV-2 являлись возраст пациента старше 65 лет и наличие коморбидных заболеваний (табл. 1).

В дебюте заболевания наблюдались следующие симптомы: кашель (81%), субфебрилитет (89,9%), одышка (37,0%), аносмия (55%), головная боль (28,0%), диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея) (19,9%), головокружение (16,8%), агевзия (5,6%), скелетно-мышечные синдромы (10,7%), кровохарканье (5,0%) (табл. 2).

Нами проанализированы лабораторные данные пациентов: общий анализ крови, биохимические показатели и показатели гемостаза у пациентов (С-реактивный белок, прокальцитонин, фибриноген, D-димер, лактатдегидрогеназа, глюкоза), которые достоверно были повышены у кислородозависимых пациентов.

Компьютерную томографию легких, которая выявляла в легочной ткани зоны «матового стекла» и консолидации на начальном этапе, прошли 783 (91%) пациента. Распространенность поражения в 624 (79,7%) случаях была двусторонней, в 53 (6,7%) случаях – односторонней, у 106 (13,5%) больных были изменения, характерные для острого бронхита, что влияло на тяжесть течения и исход болезни. Средняя продолжительность госпитализации составила 16 ± 2 дня.

Все пациенты с первого дня госпитализации получали стандартную фармакотерапию: противовирусные препараты (фавипиравир, умифеновир), антикоагулянты (ксарелто, эликвис, гепарин), муколитики (амброксол, АЦЦ), антибиотикотерапию (макролиды, фторхинолоны и цефалоспорины III поколения).

Таблица 1

Коморбидные заболевания у пациентов с COVID-19

Сопутствующая патология	Мужчины, n = 258	Женщины, n = 334	Всего, n = 592
Гипертоническая болезнь	141 (54,6%)	151 (45,2%)	292 (49,3%)
Ишемическая болезнь сердца	112 (43,4%)	117 (35%)	229 (38,6%)
Сахарный диабет	69 (26,7%)	88 (26,3%)	157 (26,5%)
Ожирение	233 (90,3%)	202 (60,4%)	435 (73,4%)
Хроническая железодефицитная анемия	49 (18,9%)	61 (18,2%)	110 (18,5%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	44 (17%)	39 (11,6%)	83 (14%)
Бронхиальная астма	22 (8,5%)	11 (3,2%)	33 (5,5%)

Таблица 2

Клинические проявления у пациентов с COVID-19

Клинические проявления	Мужчины, n = 358	Женщины, n = 503	Всего, n = 861
Субфебрилитет	318	453	771
Аносмия	241	254	495
Кашель	308	388	696
Одышка	209	109	318
Головная боль	81	159	240
Диспепсические расстройства	83	89	172
Головокружение	64	85	149
Скелетно-мышечные синдромы	30	62	92
Агевзия	22	23	45
Кровохарканье	31	11	42

Основными показаниями к проведению O₂-терапии являлись показатели SpO₂ менее 90% или парциального давления кислорода (PaO₂) меньше 60 мм рт. ст., и она в нашей практике была использована в 69,7% случаев. И лишь в 4,3% нами была применена высокопоточная назальная оксигенация.

Показанием для назначения эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) являются клинические, лабораторные и инструментальные признаки инфекции, которые в дальнейшем дополняются результатами микробиологического исследования биоматериала, после чего дается оценка адекватности АБТ и целесообразности ее коррекции в зависимости от спектра выделенных микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам. В нашем исследовании первичное назначение АБТ не зависело от наличия очевидных данных о бактериальной инфекции. Стартовая эмпирическая антибиотикотерапия в большинстве случаев не коррелировала с полученными первичными лабораторными данными, поэтому не сокращала сроки госпитализации пациента и не всегда предупреждала развитие осложнений на фоне основной инфекции COVID-19.

Смертельный исход засвидетельствован у 14 человек с тяжелой коморбидной патологией. Мужчин и женщин – по 50%, трудоспособного возраста – 4 пациента. У трех пациентов на фоне COVID-19 причиной смерти явился острый инфаркт миокарда, в остальных

случаях – пневмония тяжелой степени с выраженной дыхательной недостаточностью.

Обсуждение полученных данных

По результатам наших исследований, из 861 пациента с COVID-19, ассоциированного с внебольничной пневмонией, 54% были старше трудоспособного возраста, при этом коморбидная патология наблюдалась у 68,7% больных. У всех госпитализированных пациентов регистрировали различные клинические проявления, которые включали симптомы поражения органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и симптомы интоксикации. Приведенные данные согласуются с подобными наблюдениями ученых-исследователей из разных регионов мира [6–10].

Как показали исследования ряда авторов, в Российской Федерации доминирующие заболевшие – лица старше трудоспособного возраста, патологии: артериальная гипертензия и другие болезни системы кровообращения – по 15%, сахарный диабет – 20%. Особенно тяжело коронавирусная инфекция протекала с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и у пациентов с избытком массы тела [8–12]. Изучение клинической картины наблюдаемых нами пациентов показало вариабельность спектра клинических проявлений COVID-19. Наиболее часто встречающимися симптомами были:

лихорадка, сухой кашель, одышка, головная боль, аносмия, миалгия, диарея.

Несмотря на широкий спектр клинических проявлений, начиная от легкого течения инфекции верхних дыхательных путей и заканчивая тяжелым поражением легких, новая коронавирусная инфекция коррелирует с высоким уровнем биомаркеров острого воспаления [12, 13]. Наше наблюдение за пациентами показало, что важным отягчающим фактором у лиц старше 65 лет являлась коморбидная патология. Во время пандемии эмпирическая схема лечения АБТ способствовала росту резистентности этиологически значимых микроорганизмов, и это требует для всех поступивших в стационар пациентов использования полного арсенала бактериологической диагностики, так как на практике она была применена лишь в 9,4% случаев.

Заключение

На основании полученных данных, значимых отличий по тяжести течения заболевания между полом и возрастом пациентов не выявлено. Более 70% пациентов имели избыточную массу тела и сопутствующие заболевания на момент поступления, что, несомненно, усугубляло течение и прогноз заболевания. Повышение уровня таких предикторов воспаления, как С-реактивный белок, прокальцитонин, лактатдегидрогеназа, достоверно коррелировало с тяжестью состояния пациента. Динамическое мониторирование этих лабораторных показателей служило маркером адекватности проводимой терапии, однако не всегда являлось критерием для назначения антибактериальной терапии.

Все пациенты получали стандартную фармакотерапию: противовирусные препараты, антикоагулянты, муколитики, бронхолитики, антибиотикотерапию и оксигенотерапию по показаниям. Стартовая эмпирическая антибиотикотерапия в большинстве случаев не сокращала сроки госпитализации пациента и не всегда предупреждала развитие осложнений на фоне основной инфекции COVID-19, что указывало на наличие дефекта качества оказания медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АНЕ, ПОЮ, КТЕ

Сбор и обработка материала – АНЕ, КТЕ

Статистическая обработка – АНЕ

Написание текста – АНЕ

Редактирование – ПОЮ

Литература / References

1. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting

the storm. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(3):e13209. doi: 10.1111/eci.13209

2. Wei-Jie G, Zheng-Yi N, Yu H, Wen-Hua L, Chun-Quan O, Jian-Xing H, Lei L, Hong S, Chun-Liang L, David S, Bin D, Lan-Juan L, Guang Z, Kwok-Yung Y, Ru-Chong C, Chun-Li T, Tao W, Ping-Yan C, Jie X, Shi-Yue L, Jin-Lin W, Zi-Jing L, Yi-Xiang P, Li W, Yong L, Ya-Hua H, Peng P, Jian-Ming W, Ji-Yang L, Zhong C, Gang L, Zhi-Jian Z, Shao-Qin Q, Jie L, Chang-Jiang Y, Shao-Yong Z, Nan-Shan Z. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Смирнов В.С., Лялина Л.В., Козловских Д.Н., Луцинина С.В., Романов С.В., Валеуллина Н.Н., Диконская О.В., Чиркова Г.Г., Малых О.Л., Пономарева А.В., Чистякова И.В., Килячина А.С., Юровских А.И., Котова А.А., Тотолян А.А. Особенности серопревалентности к SARS-CoV-2 населения Среднего и Южного Урала в начальный период пандемии COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2021;20(3):8–18. [Popova AY, Yezhlova EB, Melnikova AA, Smirnov VS, Lyalina LV, Kozlovskikh DN, Luchinina CV, Romanov CV, Valeullina NN, Dikonskaya OV, Chirkova GG, Malych OL, Ponomareva AV, Chistyakova IV, Kilyachina AS, Yurovskikh AI, Kotova AA, Totolyan AA. Features of seroprevalence to SARS-CoV-2 in the population of the Middle and Southern Urals in the initial period of the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Vaccine prevention.* 2021;20(3):8–18 (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-74-81
4. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, Becker S, Rox K, Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science.* 2020;368(6489):409–12. doi: 10.1126/science.abb3405
5. Махова В.В., Малецкая О.В., Ковальчук И.В., Соломашенко Н.И., Семенко О.В., Куличенко А.Н. Эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции в Ставропольском крае в 2020 году. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2022;17(3):243–7. [Makhova VV, Maletskaya OV, Kovalchuk IV, Solomashchenko NI, Semenko OV, Kulichenko AN. Epidemiological characteristics of a new corona virus infection in the Stavropol Territory in 2020. *Medical News of the North Caucasus.* 2022;17(3):243–7 (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2022.17059
6. Зайцев А.А., Крюков Е.В., Голухова Е.З., Рыбка М.М., Чернов С.А. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач.* 2020(6):74–8. [Zaitsev AA, Kryukov EV, Golukhova EZ, Rybka MM, Chernov SA. Practical experience of managing patients with a new coronavirus infection COVID-19 in a hospital (preliminary results and recommendations). *Lechashci Vrach.* 2020(6):74–8 (In Russ.)]. doi: 10.26295/OS.2020.41.94.014
7. Jasper FC, Shuofeng Y, Kin-Hang K, Kelvin K.T, Hin C, Jin Y, Fanfan X, Jieling L, Cyril CY, Rosana WP, Hoi-Wah T, Simon K.L, Kwok-Hung C, Vincent KP, Wan-Mui C, Jonathan DI, Jian-Piao C, Vincent CC, Honglin C, Christopher KH, Kwok-Yung Y. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514–23. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
8. Новикова Л.Б., Акоюян А.П., Шарапова К.М., Латыпова Р.Ф. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19. *Артериальная Гипертензия.* 2020;26(3):317–26. [Novikova LB, Akopyan AP, Sharapova KM, Latypova RF. Neurological and mental disorders associated with COVID-19. *Arterial Hypertension.* 2020; 26(3):317–26 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326
9. Зайцев А.А., С.А. Чернов, Крюков Е.В., Голухова Е.З., Рыбка М.М. Практический опыт ведения пациентов с новой ко-

- ронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач*. 2020;6:74–9. [Zaitsev AA, Chernov SA, Kryukov EV, Golukhova EZ, Rybka MM. Practical experience of managing patients with new COVID-19 coronavirus infection in hospital (preliminary results and guidelines). *Lechashci Vrach*. 2020; 6:74–9 (In Russ.)]. doi: 10.26295/OS.2020.41.94.014
10. Титова О.Н., Волчков В.А., Кузубова Н.А., Козырев А.Г., Черменский А.Г., Волчкова Е.В. Особенности течения пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, у госпитализированных пациентов: опыт Санкт-Петербурга. *Русский медицинский журнал*. 2020;11:9–13. [Titova ON, Volchkov VA, Kuzubova NA, Kozurev AG, Chermensky AG, Volchkova EV. Features of the course of pneumonia caused by SARS-CoV-2 in hospitalized patients: the experience of St. Petersburg. *Russian Medical Journal*. 2020;11:9–13 (In Russ.)].
 11. Синопальников А.И. Пандемия COVID-19-«пандемия» антибактериальной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021; 23(1):5–15. [Sinopalnikov AI. The COVID-19 pandemic is a "pandemic" of antibacterial therapy. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021; 23(1):5–15 (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmasc.2021.1.515
 12. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
 13. Ahmed S, Jafri L, Hoodbhoy Z, Siddiqui I. Prognostic value of serum procalcitonin in COVID-19 patients: a systematic review. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(1):77–84. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23706

УДК 616.716-007-085.277

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-63-68



Лечение пациентов с венозными мальформациями челюстно-лицевой области методом склерозирования

Ш.Т. Камиллов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель: оценить эффективность пенной формы 3% тетрадецилсульфата натрия при лечении пациентов с венозными мальформациями (ВМ) челюстно-лицевой области. **Материалы и методы.** В исследование было включено 30 пациентов с венозными мальформациями челюстно-лицевой области. Пациенты были разделены на три группы: 1-я – пациенты с маленьким размером ВМ (до 2 см в диаметре); 2-я – пациенты со средним размером ВМ (от 2 до 6 см в диаметре); 3-я – пациенты с большим размером ВМ (от 6 см в диаметре). При лечении пациентов использовали пенную форму 3% тетрадецилсульфата натрия. **Результаты.** Лечение всех пациентов проходило без интраоперационных и послеоперационных кровотечений. По результатам исследования большие мальформации уменьшались в размерах в среднем на 49,7%, средние – на 68,1%, тогда как маленькие – на 69,6%. **Заключение.** Склерозирование венозных мальформаций челюстно-лицевой области пенной формой 3% тетрадецилсульфата натрия является эффективным, легкодоступным и безопасным методом лечения.

Ключевые слова: венозная мальформация, склерозирование, пенная форма, тетрадецилсульфат натрия, челюстно-лицевая область

Поступила в редакцию: 15.05.2024. Получена после доработки: 10.06.2024. Принята к публикации: 26.08.2024

Для цитирования: Камиллов Ш.Т. Лечение пациентов с венозными мальформациями челюстно-лицевой области методом склерозирования. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2024;3:63–68. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-63-68

Для корреспонденции: Камиллов Шамсулвара Таймасханович – врач – челюстно-лицевой хирург Университетской клинической больницы № 4 Сеченовского университета (119991, Москва, ГСП-1, ул. Трубецкая, 8, стр. 2); ORCID: 0000-0001-9462-8525; e-mail: sham971@gmail.com

Treatment of patients with venous malformations of the maxillofacial region by sclerosing

Sh. T. Kamilov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Objective. To evaluate the efficacy of 3% sodium tetradecyl sulfate in the foam form in treating patients with venous malformations (VMs) of the maxillofacial region. **Materials and methods.** In total, 30 patients with VMs of the maxillofacial region were included in the study. The patients were divided into three groups: (1) patients with a small VM size of up to 2 cm in diameter; (2) patients with an average VM size from 2 to 6 cm in diameter; (3) patients with a large VM size above 6 cm in diameter. In the treatment of patients, a foam form of 3% sodium tetradecyl sulfate was used. **Results.** All patients were treated without intraoperative and postoperative bleeding. According to the results of the study, large VMs decreased in size by an average of 49.7%, medium malformations decreased by an average of 68.1%, while small malformations decreased by 69.6%. **Conclusion.** Sclerosing of venous malformations of the maxillofacial region with a foam form of 3% sodium tetradecyl sulfate is an effective, affordable, and safe treatment method.

Keywords: vascular malformation, sclerosis, foam form, sodium tetradecyl sulfate, maxillofacial region

Received 15 May 2024; Revised 10 June 2024; Accepted 26 August 2024

For citation: Kamilov Sh.T. Treatment of patients with venous malformations of the maxillofacial region by sclerosing. *Pacific Medical Journal.* 2024;3:63–68. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-63-68

Corresponding author: Shamsulvara T. Kamilov, maxillofacial surgeon of the University Clinical Hospital No. 4, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8–2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia); ORCID: 0000-0001-9462-8525; e-mail: sham971@gmail.com

Венозные мальформации (ВМ) являются сложной и актуальной проблемой в современной практической хирургии и представляют собой аномально расширенные венозные сосуды разного диаметра с истонченной стенкой [1, 2]. При этом именно венозная форма сосудистых мальформаций чаще всего встречается в области головы и шеи [3].

По последним данным, причиной возникновения ВМ является генетическая мутация, приводящая к нарушению распределения гладкомышечных клеток в венозной

стенке сосуда [4]. В связи с этим ВМ имеют тенденцию к увеличению в размерах при наклоне головы пациента – симптом наполнения, это свойство обусловлено растяжимостью истонченной патологически сосудистой стенки и затруднением венозного оттока. Таким образом механизм роста ВМ в первую очередь связан не с митотической активностью, а с растяжением сосудистой стенки с последующей ее деформацией. При механическом воздействии (пальпации) венозные мальформации уменьшаются в размерах за счет распределения объема

Таблица 1

Распределение пациентов по группам исследования (абс., %)

1-я группа (диаметр до 2 см)	2-я группа (диаметр от 2 до 6 см)	3-я группа (диаметр более 6 см)	Всего
10 (33,3%)	11 (36,7%)	9 (30%)	30 (100%)

крови в периферические сосуды и восстанавливают объем при прекращении давления – симптом опорожнения [5, 6].

Традиционные хирургические подходы к лечению ВМ в челюстно-лицевой области часто связаны с высоким риском осложнений и длительным восстановительным периодом, неудовлетворительным эстетическим результатом [7, 8]. Учитывая отсутствие митотической активности у ВМ, для данного вида патологий применимы неонкологические принципы лечения. В данном контексте склеротерапия, особенно с использованием пенной формы склерозантов, представляет собой обнадеживающую альтернативу, предлагая минимально инвазивный и эффективный метод лечения [9, 10].

Долгое время основным препаратом, используемым при склерозировании венозных мальформаций, являлся 40% раствор этанола. Использование данного препарата сопровождается выраженным болевым синдромом, что зачастую требует применения наркоза в виде метода обезболивания. Также введение этанола в полость мальформации приводит к системному распространению препарата в организме пациента с выраженным гепато- и нефротоксичным эффектом. Среди местных осложнений часто встречаются некрозы мягких тканей, повреждение периферических нервов и развитие выраженных отеков [11, 12].

В последнее время появление пенной склеротерапии вызвало значительный интерес к лечению ВМ, предложив многообещающую альтернативу традиционному хирургическому подходу и склерозированию этанолом [13]. Одним из препаратов, широко используемых в виде микропены, является тетрадецилсульфат натрия (ТСН), хорошо зарекомендовавший себя среди флебологов как склерозирующее средство, привлекая к себе внимание благодаря своей способности вызывать тромбоз и фиброз в аномальных венозных сосудах [14]. В виде пены ТСН обладает улучшенной дисперсией и длительным контактом с эндотелием сосудов, что усиливает его склерозирующий эффект при минимальном системном всасывании и побочных эффектах. В связи с этим данный препарат в виде микропены представляет интерес при лечении пациентов с ВМ в челюстно-лицевой области [15].

Материалы и методы

С 2020 по 2023 год в отделении челюстно-лицевой хирургии Университетской клинической больницы Сеченовского университета проведено лечение 30 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с венозными мальформациями челюстно-лицевой области.

До включения в работу у всех пациентов было взято письменное информированное согласие. Протокол исследования утвержден на заседании локального этического комитета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 01-21 от 22.01.2021 г. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от размера мальформации: 1-я группа – пациенты с маленьким размером ВМ (до 2 см в диаметре); 2-я группа – пациенты со средним размером ВМ (от 2 до 6 см в диаметре); 3-я группа – пациенты с большим размером ВМ (от 6 см в диаметре) (табл. 1).

При клиническом обследовании пациентов исследование симптома наполнения проводили до начала лечения и на 21-е сутки после введения препарата путем наклона головы пациента на уровень таза в сидячем положении на 30 секунд с последующим возвращением в исходное вертикальное положение и визуальной оценкой изменения размеров мальформации (рис. 1).

Также проводили исследование симптома опорожнения путем пальцевого надавливания на ВМ до начала лечения и на 21-е сутки после введения препарата. При опорожнении мальформации и ее уменьшении в объеме с последующим восстановлением формы симптом опорожнения считался положительным (рис. 2).

Для оценки изменения размеров мальформации пациентам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) до прохождения лечения и на 21-е сутки после склерозирования (рис. 3). В связи с тем что ВМ не имеют плотных границ и четкой формы, для удобства расчетов было принято взять эллипс как наиболее приближенную фигуру к большинству ВМ. Для вычисления размера мальформации была использована формула: $S = \pi \times a \times b$, где $\pi = 3,14$; a и b – малая и большая полуоси (радиусы) эллипса. Размер образования измеряли в см².

Алгоритм склерозирования ВМ в челюстно-лицевой области заключался во введении в просвет мальформации микропены 3% натрия тетрадецилсульфата, заранее заготовленной по методике, описанной Л. Тессари (2000 г.). Два шприца объединялись через трехходовой кран, применяемый для инфузии. В первый шприц набирали атмосферный воздух, во второй – 3% раствор натрия тетрадецилсульфата. Соотношение склерозанта к воздуху равнялось 1 : 4 (рис. 4а). После чего совершали до 20 пассажей до формирования пенной эмульсии белого цвета (рис. 4б).

Далее проводили пункцию мальформации через неизмененные ткани (рис. 5а), при положительной аспирационной пробе (рис. 5б) заполняли мальформацию склерозантом в виде микропены под визуальным и тактильным контролем (рис. 5в).



Рис. 1. Венозная мальформация дна полости рта, симптом наполнения:
 А – вид до наклона головы; Б – вид сразу после наклона головы.

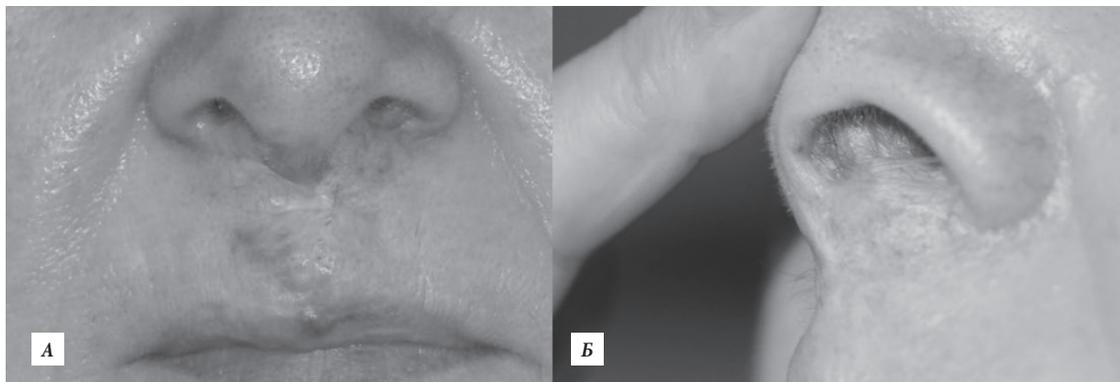


Рис. 2. Венозная мальформация верхней губы, основания носа: А – вид без надавливания; Б – вид при надавливании.

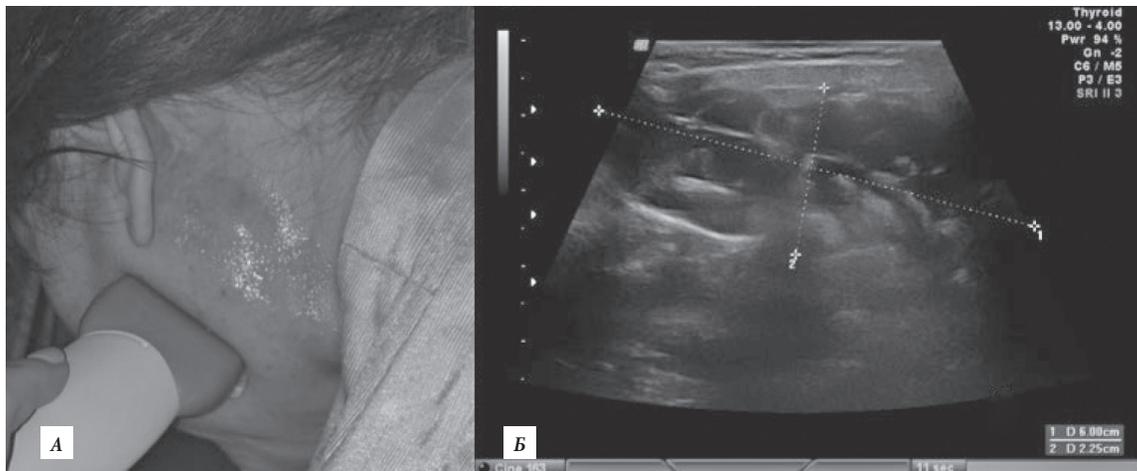


Рис. 3. Ультразвуковое исследование ВМ околоушно-жевательной области:
 А – положение пациента при выполнении ультразвукового исследования; Б – гипоехогенная зона – венозная мальформация.

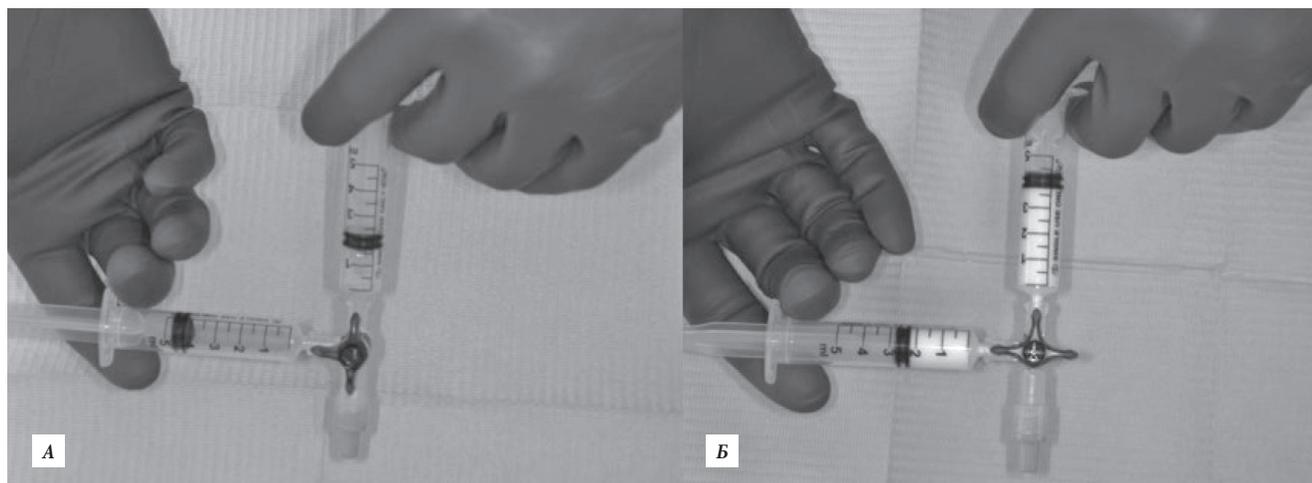


Рис. 4. Формирование микропены по методике Тессари:
 А – склерозант и воздух до замешивания; Б – микропена после 20 последовательных пассажей.

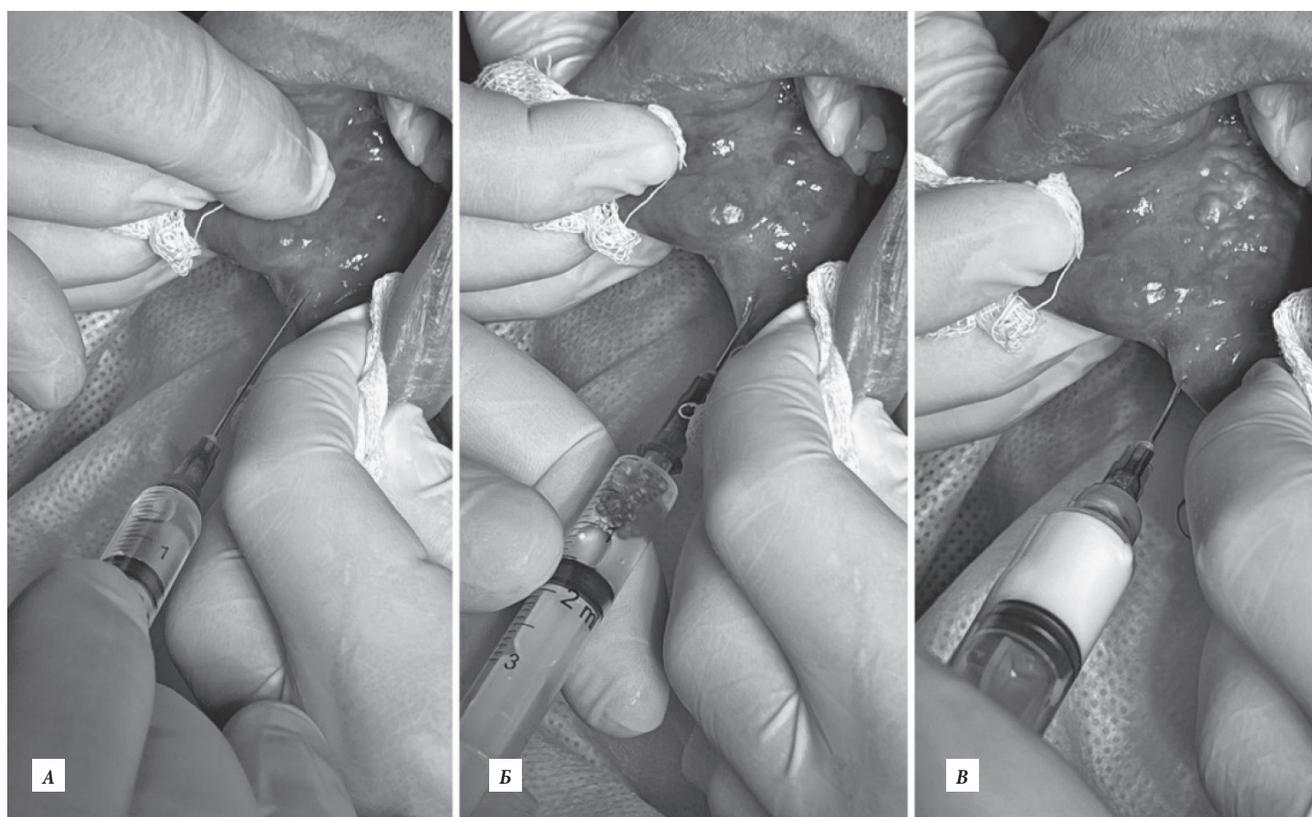


Рис. 5. Этапы склерозирования: А – пункция мальформации; Б – положительная аспирационная проба; В – введение микропены в полость мальформации.

Материалы исследования прошли статистический анализ при помощи параметрических и непараметрических методов. Для проведения статистического анализа было использовано программное обеспечение IBM SPSS Statistics 23.0 и Jamovi Statistical Software. Средние значения в группах сравнены при помощи критерия Краскела – Уоллиса.

Результаты исследования

При анализе изменения размеров мальформаций после прохождения лечения на 21-е сутки по результатам

УЗИ минимальное сокращение в размерах на 20% было зафиксировано в группе ВМ большого размера, тогда как максимальное уменьшение на 86% было выявлено в группе ВМ маленького размера.

Обсуждение полученных результатов

В ходе проведенного исследования при склерозировании ВМ челюстно-лицевой области с использованием пенной формы 3% натрия тетрадецилсульфата системных осложнений и аллергических реакций зарегистрировано не было. Антибактериальная терапия

Таблица 2

Наличие симптомов опорожнения и наполнения ВМ до проведения лечения и на 21-е сутки после склерозирования

Группа	Симптом опорожнения до лечения	Симптом опорожнения после лечения	Симптом наполнения до лечения	Симптом наполнения после лечения
Большие ВМ	9 (100%)	3 (33,3%)	9 (100%)	4 (44,4%)
Средние ВМ	11 (100%)	2 (18,2%)	9 (81,8%)	1 (9%)
Маленькие ВМ	10 (100%)	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)

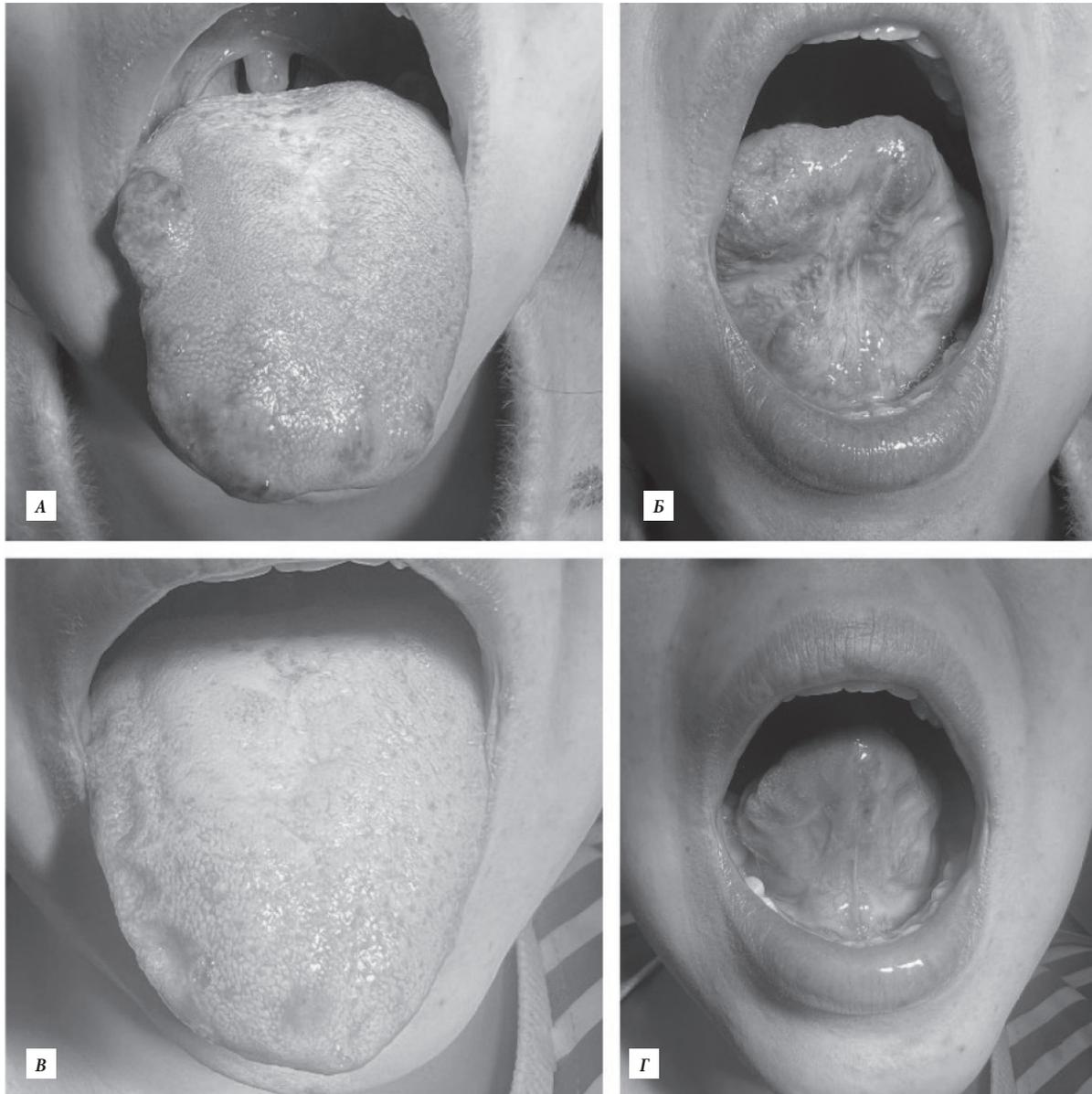


Рис. 6. Венозная мальформация языка: А, Б – локальный статус до лечения; В, Г – локальный статус на 21-е сутки после склерозирования.

Таблица 3

Уменьшение размеров ВМ по результатам УЗ до проведения лечения и на 21-е сутки после склерозирования

Группа	N	Ср. зн	Ср. кв. отклонение	Ст. ошибка	95% доверительный интервал для среднего значения		Мин.	Макс.
Большие ВМ	10	49,7%	17,8%	5,9%	36%	63,5%	20%	76%
Средние ВМ	11	68,1%	19,2%	6,6%	54,3%	81,8%	31%	83%
Маленькие ВМ	9	69,6%	18,2%	5,7%	56,6%	82,6%	23%	86%

в послеоперационном периоде не проводилось, при необходимости пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты для подавления послеоперационного болевого синдрома.

При клиническом обследовании пациентов до лечения и на 21-е сутки после склерозирования отмечена выраженная положительная динамика: уменьшение мальформаций в размерах, изменение окраски подлежащих кожных покровов и слизистых оболочек, исчезновение симптомов наполнения и опорожнения (рис. 6).

Одним из факторов, влияющих на степень уменьшения мальформаций в размерах после склерозирования, является изначальный размер ВМ. В среднем большие ВМ сокращались менее выражено, чем патологические процессы маленького и среднего размера (табл. 3).

Ни у одного пациента в постинъекционном периоде не возникло нарушения проводимости лицевого нерва. Локальные осложнения после проведения склерозирования наблюдали у 11 (36%) пациентов, однако серьезных дополнительных вмешательств не требовалось. Все осложнения были разрешены за 6 месяцев наблюдения.

Заключение

Клиническое исследование, подтвержденное данными УЗИ, продемонстрировало эффективность склерозирования с использованием пенной формы 3% натрия тетрадецилсульфата при лечении пациентов с венозными мальформациями челюстно-лицевой области

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: автор заявляет о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

- Andrews L, Shope C, Lee L, Hochman M. Vascular Anomalies: Nomenclature and Diagnosis. *Dermatologic clinics*. 2022;40(4): 339–343. doi: 10.1016/j.det.2022.06.007
- Фетисов И.С., Грачев Н.С., Фатахущинов А.Х. Венозная мальформация в практике оториноларинголога. *Московская медицина*. 2019;6(34):100. [Fetisov IS, Grachev NS, Fatakhushchinov AKh. Venous malformation in the practice of an otorhinolaryngologist. *Moskovskaja Medicina*. 2019; 6(34):100 (In Russ.)].
- Дружинина Н.А., Сапелкин С.В. Венозные ангиодисплазии – современное состояние проблемы. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2021;16(2): 110–115. [Druzhinina N.A., Sapelkin S.V. Venous angiodyplasia is the current state of the problem. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2021;16(2):110–115 (In Russ.)]. doi: 10.25881/20728255_2021_16_2_110
- Wiegand S, Dietz A. Vascular malformations of the head and neck. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2021;100(1): 65–76. doi: 10.1055/a-1221-5876
- Patel ND, Chong AT, Kolla AM, Mabud TS, Kulkarni K, Masrouha K, Baslakian B, Bertino FJ. Venous malformations. *Seminars in Interventional Radiology*. 2022;39(5):498–507. doi: 10.1055/s-0042-1757940
- Oomen KPQ, Wreesmann VB. Current classification of vascular anomalies of the head and neck. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2022;51(10):830–836. doi: 10.1111/jop.13353
- Park H, Kim JS, Park H, Kim JY, Huh S, Lee JM, Lee SY, Lee SJ, Lee JS, Lee JW, Chung HY. Venous malformations of the head and neck: a retrospective review of 82 cases. *Archives of plastic surgery*. 2019;46(1):23–33. doi: 10.5999/aps.2018.00458
- Chen RJ, Vrazas JI, Penington AJ. Surgical management of intramuscular venous malformations. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2021;41(1):67–73. doi: 10.1097/BPO.0000000000001667
- Gallant SC, Chewing RH, Orbach DB, Trenor CC 3rd, Cunningham MJ. Contemporary management of vascular anomalies of the head and neck – part 1: vascular malformations: a review. *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2021;147(2):197–206. doi: 10.1001/jamaoto.2020.4353
- Acord M, Srinivasan A. Management of Venous Malformations. *Seminars in interventional radiology*. 2021;38(2):215–225. doi: 10.1055/s-0041-1729743
- Yu MW, Han YY, Wang Q, Wang M, Chen Y, Yuan SM. Treatment Outcomes and Effects of Ethanol Sclerotherapy on Systemic Coagulation Profile of Patients with Venous Malformation. *Annals of Vascular Surgery*. 2022;85:268–275. doi: 10.1016/j.avsg.2022.03.022
- Sun Y, Guo Y, Chen X, Lei S. Effectiveness and safety of ethanol for the treatment of venous malformations: a meta-analysis. *Dermatologic Surgery*. 2020;46(12):1514–1518. doi: 10.1097/DSS.0000000000002389
- Bi M, Li D, Chen Z, Wang Y, Ren J, Zhang W. Foam sclerotherapy compared with liquid sclerotherapy for the treatment of lower extremity varicose veins: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(22):e20332. doi: 10.1097/MD.0000000000020332
- Arasakumar DRB, Pang C, Evans N, Papadopoulou A, Khalifa M, Tsui J, Hamilton G, Brookes J, Lim CS. Efficacy and safety of foam sclerotherapy with sodium tetradecyl sulfate as preferred sclerosant of venous malformations based on experience from a single specialist center. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2023;11(2):379–388. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.10.008
- Singal A, Bhatt S. Venolymphatic malformation of the tongue and response to sclerotherapy using sodium tetradecyl sulfate. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2020;13(1):73–75. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_70_19

УДК 611.85-053.7

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-69-74



Билатеральный диморфизм ушных раковин мужчин юношеского возраста, проживающих в Луганской Народной Республике

А.С. Волосник

Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск

Цель: выявление соматотипологических особенностей линейных параметров и билатерального диморфизма ушных раковин мужчин юношеского возраста. **Материал и методы.** Исследовали 140 мужчин юношеского возраста ($19,05 \pm 0,71$ года), проживающих на территории Луганской Народной Республики. Проводили соматотипирование и кефалотипирование, после чего фотографировали левую и правую ушные раковины. Цифровые фотографии переносили в программу ImageJ, с помощью которой определяли 20 размеров ушной раковины. Проводили дисперсионный анализ полученных результатов. Определяли индекс билатерального диморфизма каждого параметра аурикулометрии. **Результаты.** Все изучаемые параметры левой ушной раковины, за исключением ширины раковины, превышают аналогичные значения ушной раковины контралатеральной стороны. **Заключение.** Наивысшие значения индекса билатерального диморфизма отмечаются при изучении высоты козелка и противокозелка у мужчин независимо от их кефалотипа.

Ключевые слова: ушная раковина, размеры, диморфизм, мужчина

Поступила в редакцию: 25.06.2023. Получена после доработки: 22.05.2024. Принята к публикации: 30.05.2024

Для цитирования: Волосник А.С. Билатеральный диморфизм ушных раковин мужчин юношеского возраста, проживающих в Луганской Народной Республике. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:69–74. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-69-74

Для корреспонденции: Волосник Александр Сергеевич – аспирант кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки (291045, г. Луганск, кв-л 50-летия обороны Луганска, 1г); ORCID: 0000-0002-0178-659X; тел. +7 (959) 1963688; e-mail: alexandrvolosnik@gmail.com

Bilateral dimorphism of the auricles in adolescent males in the Lugansk People's Republic

A.S. Volosnik

Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

Aim. To identify somatotypological features of linear parameters and bilateral dimorphism of the auricles in adolescent males. **Materials and methods.** In total, 140 adolescent males (19.05 ± 0.71 years) in the Lugansk People's Republic were examined. Following somatotyping and cephalotyping, the left and right auricles were photographed. Digital photographs were uploaded to the ImageJ software, which was used to determine 20 sizes of the auricle. An ANOVA analysis of the obtained results was carried out. The index of bilateral dimorphism of each auriculometry parameter was determined. **Results.** All studied parameters of the left auricle, except for its width, exceeded those of the auricle of the contralateral side. **Conclusion.** The highest values of the bilateral dimorphism index were observed when studying the height of the tragus and antitragus in males, regardless of their cephalotype.

Keywords: auricle, size, dimorphism, male

Received 25 June 2023; Revised 22 May 2024; Accepted 30 May 2024

For citation: Volosnik A.S. Bilateral dimorphism of the auricles of adolescent men living in the Lugansk People's Republic. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:69–74. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-69-74

Corresponding author: Alexandr S. Volosnik, post-graduate student of the Department of human anatomy, operative surgery and topographic anatomy of Saint Luka Lugansk State Medical University (1g quarter 50-letija Oborony Luganska, 291045, Lugansk, Russia); ORCID: 0000-0002-0178-659X; tel.: +7 (959) 1963688; e-mail: alexandrvolosnik@gmail.com

Изучение отпечатков ушных раковин (УР) дает возможность установить личность человека в ходе судебно-медицинских исследований [1–3]. Анатомическая вариабельность УР имеет возрастные, половые, расовые и этнические особенности [4–6]. Данные по морфологии УР необходимы для реконструкции лица, проведения отoplastических хирургических процедур и эргономичной замены слуховых аппаратов [7, 8].

Цель настоящей работы состояла в изучении соматотипологических особенностей линейных пара-

метров и билатерального диморфизма УР мужчин юношеского возраста.

Материалы и методы

Исследовали 140 мужчин юношеского возраста, рожденных и постоянно проживающих на территории Луганской Народной Республики. В работе использовалась возрастная периодизация, принятая на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной

морфологии, физиологии и биохимии (1965 г.). Выбор данной периодизации обусловлен тем, что последняя позволяет наиболее детально изучить возрастную динамику изменений морфометрических параметров анатомических образований. Средний возраст юношей составил $19,05 \pm 0,71$ года. Все участники исследования давали письменное информированное согласие на проведение измерений и фотографирование. Материалы были собраны с соблюдением правил биоэтики и, согласно закону о защите личных данных, при дальнейшей обработке были деперсонифицированы. Исследование проводили с соблюдением прав и свобод личности, гарантированных 21-й и 22-й статьями Конституции РФ, в соответствии с Хельсинкской декларацией ВОЗ. Протокол исследования получил одобрение комиссии по биоэтике ЛГМУ им. Святителя Луки (протокол № 7 от 09.12.2022 г.). Лица с врожденными аномалиями, новообразованиями, травмами УР или перенесенными хирургическими операциями на УР исключались из исследования. Каждое измерение проводилось дважды, после чего получали его среднее значение, которое использовали для дальнейшей статистической обработки.

Соматотип лиц, принявших участие в исследовании, определяли по М.В. Черноруцкому. Проводили кефалометрию толстотным циркулем (с точностью до 1 мм) с последующим расчетом широтно-продольного указателя головы по В.В. Бунаку [9], на основании чего проводили кефалотипирование мужчин. После этого фотографировали каждую УР с линейкой (цена деления – 1 мм). При этом голова испытуемого ориентировалась во франкфуртской горизонтали. Для фотосъемки использовали камеру Canon 6d с фокусным

расстоянием объектива 35 мм. Объектив камеры располагался на одной линии с УР испытуемого на расстоянии 45 см. Перед фотографированием на кожу УР маркером наносили точки для их точного определения на цифровых фотоснимках (рис., табл. 1, 2).

С помощью программы ImageJ 1.46g рассчитывали следующие аурикулометрические показатели: физиономическая длина (ФД) (x_1), физиономическая ширина (ФШ) (x_2), морфологическая ширина (МШ) ($G - H$), высота (ВУР) (x_3) и ширина (ШУР) (x_4) УР, длина хрящевой части (ДХ) ($A - K$) и дольки (ДД) УР ($B - K$), ширина основания (ШДо) (x_5) и середины дольки (ШДс) (x_6), высота (ВР) ($N - O$) и ширина раковины (ШР) (x_7), высота козелка (ВК) и противокозелка (ВПК), определяемые как отрезки линий, соединяющих их верхушки с основаниями (на рис. 2 отмечены линиями), ширина верхней части завитка (ШЗ) ($A - R$), высота полости раковины (ВПР) ($N - S$), высота челнока раковины (ВЧ) ($O - S$), ширина верхней (ШЗПЗв) ($A - T$) и задней (ШЗПЗз) ($U - V$) частей комплекса «завиток – противозавиток», межкозелковое расстояние (МКР) ($P - Q$) и глубина межкозелковой вырезки (ГВ) (расстояние между серединой отрезка $P - Q$ и точкой J).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы SPSS 26. Для определения характера распределения значений изучаемых параметров в выборке использован критерий Колмогорова – Смирнова (d). Равенство дисперсий в сравниваемых группах определяли с помощью критерия Ливиня. Для описательной статистики использовали средние значения показателя (M), стандартное отклонение (SD)

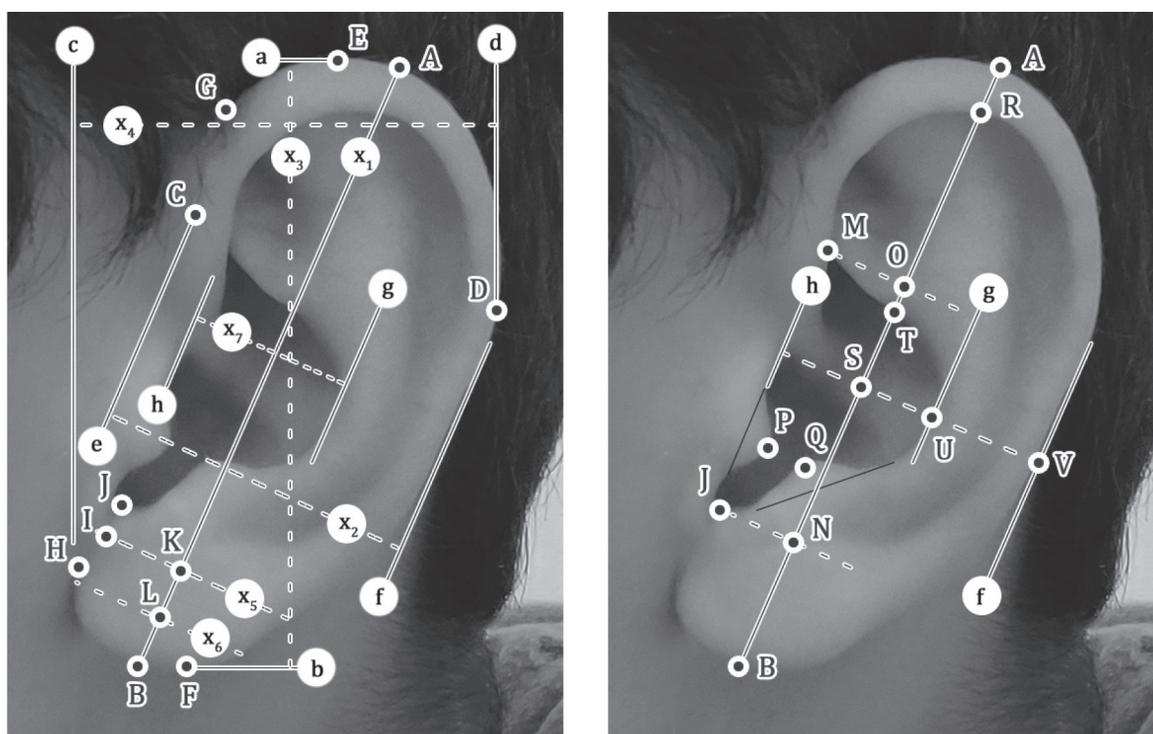


Рис. Схема топографических координат для расчета показателей аурикулометрии.

Таблица 1

Расположение точек и линий, использованных для расчета аурикулометрических показателей

Точки и линии	Расположение
A и B	наиболее удаленные друг от друга точки на завитке и дольке соответственно (базовая линия – линия, соединяющая точки A и B)
C (preaurale)	наиболее выдающаяся кпереди точка на переднем крае ножки завитка
D (postaurale)	наиболее выдающаяся кзади точка на заднем крае завитка
E (superaurale)	наивысшая точка УР
F (subaurale)	самая нижняя точка УР
G (otobasion superior)	верхняя точка прикрепления УР
H (otobasion inferior)	нижняя точка прикрепления УР
I	нижняя точка хрящевой части
J	каудальная точка межкозелковой вырезки
K	точка пересечения базовой линии и перпендикуляра к последней, проведенного через точку I
L	середина отрезка B – K
M	точка, расположенная на пересечении заднего края ножки завитка и нижнего края нижней ножки противозавитка
N	точка пересечения базовой линии и перпендикуляра к последней, проведенного через точку J
O	точка пересечения базовой линии и перпендикуляра к последней, проведенного через точку M
P	точка, расположенная на вершине козелка
Q	точка, расположенная на вершине противокозелка
R	точка, расположенная на пересечении базовой линии и нижнего края завитка
S	точка пересечения базовой линии и перпендикуляра к последней, проведенного через нижний край ножки завитка
T	точка, расположенная на пересечении базовой линии и нижним краем нижней ножки противозавитка
U	наиболее выдающаяся кзади точка на переднем крае противозавитка
V	точка, расположенная на пересечении линии f и перпендикуляра к базовой линии, проведенного через нижний край ножки завитка
a	горизонтальная линия, проведенная через точку E
b	горизонтальная линия, проведенная через точку F
c	вертикальная линия, проведенная через передний край дольки
d	вертикальная линия, проведенная через точку D
e	параллельная к базовой линия, проведенная через точку C
f	параллельная к базовой линия, проведенная по касательной к заднему краю завитка
g	параллельная к базовой линия, проведенная по касательной к переднему краю противозавитка
h	параллельная к базовой линия, проведенная по касательной к incisura anterior auris

Таблица 2

Идентификаторы некоторых аурикулометрических показателей

Идентификатор показателя аурикулометрии	Определение
x_1	расстояние между точками A и B
x_2	расстояние между линиями e и f
x_3	расстояние между линиями a и b
x_4	расстояние между линиями c и d
x_5	расстояние между передним и задним краями дольки на уровне основания последней
x_6	расстояние между передним и задним краями дольки на уровне середины последней
x_7	расстояние между линиями h и g

между группами путем множественных сравнений выполняли с применением однофакторного дисперсионного анализа (ДА) с последующим проведением апостериорных тестов Бонферрони, Шидака и Тьюки. Сравнение средних значений изучаемых параметров в двух группах проводили с использованием критерия

Стьюдента (t). Определяли индекс билатерального диморфизма (ИБД) как натуральный логарифм отношения показателя левой УР к показателю правой ($\ln(X_{\text{лев}}/X_{\text{прав}})$) [10]. Критический уровень значимости (p) для всех представленных в работе статистических критериев определен на уровне 0,05.

Результаты исследования

Среди мужчин, принявших участие в исследовании, астенический тип телосложения определен у 33, нормостенический – у 55, а гиперстенический – у 52 человек (табл. 3).

Все изученные параметры левой УР, за исключением ширины раковины, превышают аналогичные значения УР контралатеральной стороны. В ряде случаев указанные различия носят выраженный характер ($p < 0,001$). Наибольшие значения ИБД отмечены при изучении высоты козелка и противокозелка (табл. 4).

В группе мужчин с мезокефалической формой головы ($n = 51$) все средние значения абсолютных параметров левой УР превысили соответствующие значения правой УР. Отличия между значениями физиономической длины и морфологической ширины составили соответственно 3,36% ($p = 0,026$) и 3,74% ($p = 0,046$). Средние значения длины дольки и ширины ее середины левой УР превысили значения УР контралатеральной стороны на 7,27% ($p = 0,030$) и 6,16% ($p = 0,031$), а высоты козелка и противокозелка – на 19,52% ($p < 0,001$) и 25,07% ($p = 0,002$) соответственно. Влияние соматотипа на изучаемые показатели левой УР определено как незначительное. В отличие от результатов ДА влияния соматотипа на показатели левой УР, значение изучаемых параметров правой УР были более подвержены воздействию фактора. Уровень значимости критерия Фишера определен на уровне ниже 0,05 при изучении высоты противокозелка ($F_{2,41} = 3,208$; $p = 0,049$) и ширины задней части комплекса «завиток – противозавиток» ($F_{2,41} = 6,890$; $p = 0,002$).

В группе мужчин с брахицефалической формой головы ($n = 44$) подавляющее большинство абсолютных аурикулометрических параметров левой УР превысили соответствующие параметры контралатеральной УР. Показатели ширины левой УР и длины ее дольки отличались от аналогичных показателей УР противоположной стороны соответственно на 4,99% ($p = 0,037$) и 7,89% ($p = 0,039$). При этом различия между средними значениями высоты козелка и ширины завитка составили 14,11% ($p = 0,016$) и 8,25% ($p = 0,047$)

соответственно. Влияние соматотипа на изучаемые показатели левой УР в данной группе лиц определено как статистически значимое, при анализе значений длины дольки ($F_{2,41} = 5,214$; $p = 0,010$) и ширины ее основания ($F_{2,41} = 3,316$; $p = 0,046$). Из вышеупомянутых показателей уровень значимости критерия Тьюки был ниже критического значения, например при сравнении средних значений длины дольки в группах астеников и гиперстеников ($p = 0,007$). Средние значения показателей аурикулометрии правой УР в большей степени были подвержены влиянию рассматриваемого фактора. Уровень значимости критерия Фишера зафиксирован на уровне ниже критического при анализе значений физиономической длины ($F_{2,41} = 4,691$; $p = 0,015$) и ширины ($F_{2,41} = 4,843$; $p = 0,013$), высоты УР ($F_{2,41} = 4,673$; $p = 0,015$), длины дольки ($F_{2,41} = 8,060$; $p = 0,001$) и высоты челнока ($F_{2,41} = 5,435$; $p = 0,008$). Для последнего параметра уровень значимости – критерий Шидак составил 0,006 при сравнении значений между группами астеников и нормостеников.

В группе долихоцефалов ($n = 45$) средние значения абсолютных аурикулометрических параметров левой УР также превысили соответствующие параметры правой УР. Определение влияния соматотипа показало низкие значения критерия F во всех случаях изучения параметров левой УР. Этот показатель при анализе данных морфологической ширины УР и длины дольки составил 1,030 ($p = 0,336$) и 1,458 ($p = 0,244$) соответственно.

Обсуждение полученных данных

В настоящей работе установлен феномен билатерального диморфизма антропометрических характеристик УР у мужчин юношеского возраста. Эти данные согласуются с результатами других авторов, которые обнаружили статистически значимое преобладание показателей длины левой УР над аналогичным показателем правой УР [11, 12].

Полученные нами данные соотносятся с абсолютными параметрами аурикулометрии в турецкой популяции мужчин 18–26 лет [13]. Более того, нами обнаружено точное совпадение среднего значения

Таблица 3

Распределение мужчин, принявших участие в исследовании, по соматотипам и кефалотипам

Соматотип	Астенический			Нормостенический			Гиперстенический		
	Долихоцефалы	Мезоцефалы	Брахицефалы	Долихоцефалы	Мезоцефалы	Брахицефалы	Долихоцефалы	Мезоцефалы	Брахицефалы
Количество	8	11	14	20	23	12	17	17	18
%	24,25	33,33	42,42	36,36	41,82	21,82	32,69	32,69	34,62
Всего	33			55			52		
%	23,57			39,29			37,14		

Таблица 4

Показатели аурикулометрии мужчин без учета кефалотипа

Показатель	Сторона	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	ИБД
ФД	левая	140	65,49	4,86	3,27	0,001	0,030
	правая	140	63,58	4,95			
ФШ	левая	140	34,94	3,02	0,05	0,958	0,001
	правая	140	34,92	3,04			
МШ	левая	140	52,83	4,97	3,09	0,002	0,035
	правая	140	51,01	4,85			
ВУР	левая	140	61,84	5,21	3,09	0,002	0,031
	правая	140	59,97	4,92			
ШУР	левая	140	42,79	4,47	2,68	0,008	0,036
	правая	140	41,31	4,78			
ДХ	левая	140	52,65	3,97	1,87	0,062	0,017
	правая	140	51,76	3,97			
ДД	левая	140	12,84	2,22	3,76	< 0,001	0,088
	правая	140	11,82	2,33			
ШДо	левая	140	23,64	2,95	2,79	0,006	0,041
	правая	140	22,68	2,80			
ШДс	левая	140	18,90	2,63	3,90	< 0,001	0,069
	правая	140	17,68	2,65			
ВР	левая	140	26,84	2,54	4,41	< 0,001	0,049
	правая	140	25,56	2,33			
ШР	левая	140	18,33	2,82	0,08	0,937	-0,012
	правая	140	18,35	2,37			
ВК	левая	140	2,23	0,67	5,24	< 0,001	0,188
	правая	140	1,85	0,55			
ВПК	левая	140	1,76	0,74	5,81	< 0,001	0,367
	правая	140	1,29	0,60			
ШЗ	левая	140	6,16	1,39	2,62	0,009	0,075
	правая	140	5,73	1,38			
ВПр	левая	140	17,54	1,85	4,17	< 0,001	0,052
	правая	140	16,64	1,75			
ВЧ	левая	140	9,30	1,69	1,92	0,056	0,060
	правая	140	8,91	1,69			
ШЗПЗв	левая	140	24,82	2,35	0,62	0,534	0,007
	правая	140	24,65	2,35			
ШЗПЗз	левая	140	11,24	1,44	3,01	0,003	0,051
	правая	140	10,71	1,53			
МКР	левая	140	7,99	1,97	1,66	0,099	0,043
	правая	140	7,62	1,74			
ГВ	левая	140	8,70	1,12	4,24	< 0,001	0,059

физиономической длины левой УР, которая составляет 65,49 мм. Однако в литературе также имеются сведения о наличии симметрии аурикулометрических

параметров [14]. Вариабельность этих анатомических показателей может быть связана с этническими и возрастными особенностями.

Выводы

1. Большинство изучаемых показателей аурикулометрии левой ушной раковины превышают аналогичные показатели ушной раковины контралатеральной стороны независимо от кефалотипа мужчин. В ряде случаев эти различия носят статистически достоверный характер.

2. Выраженность влияния соматотипа на отдельные показатели аурикулометрии в группах мужчин с разными кефалотипами не позволяет выявить определенную закономерность в направленности и силе воздействия указанного фактора.

3. Наивысшие значения индекса билатерального диморфизма отмечаются при изучении высоты козелка и противокозелка у мужчин независимо от их кефалотипа.

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: автор заявляет о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Романько Н.А., Зинин А.М., Хазиев Ш.Н. О судебно-экспертной идентификации личности по признакам внешности и особенностям строения тела. *Судебная медицина*. 2017;3(1):21–5. [Romanko NA, Zinin AM, Khaziev SN. Forensic identification of the person on the basis of appearance and features of the structure body. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2017;3(1):21–5 (In Russ.)]. doi: 10.19048/2411-8729-2017-3-1-21-25
2. Japatti SR, Engineer PJ, Reddy BM, Tiwari AU, Siddegowda CY, Hammannavar RB. Anthropometric assessment of the normal adult human ear. *Ann. Maxillofac. Surg*. 2018;8:42–50. doi: 10.1038/s41598-022-08596-0
3. Khobkhun P, Pungrasmi P, Suwajo P, Nilprapha K, Meevassana J, Promniyom P, Angspatt A, Jindarak S, Iamphongsai S. An anthropometric study of the external ear in the Thai population. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg*. 2022;75(4):1417–23. doi: 10.1016/j.bjps.2021.11.065
4. Prasetyo AT, Putri IL. Anthropometric study of human ear: a baseline data for ear reconstruction. *J. Craniofac. Surg*. 2022;33(4):1245–9. doi: 10.1097/SCS.00000000000008199
5. Дайхес Н.А., Диаб Х.М., Кондратчиков Д.С., Пашчинина О.А., Балакина Л.В. Деформации ушной раковины у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(4):298–304. [Daikhes NA, Diab KM, Kondratchikov DS, Pashchinina OA, Balakina LV. Ear deformities in children. *Voprosy Sovremennoj Peditrii*. 2022;21(4):298–304 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v21i4.2434
6. Fischer T, Schmid C, Kompis M, Mantokoudis G, Caversaccio M, Wimmer W. Pinna-imitating microphone directionality improves sound localization and discrimination in bilateral cochlear implant users. *Ear Hear*. 2021;42(1):214–22. doi: 10.1097/AUD.0000000000000912
7. Пипия И.Ш. Исследования анатомо-морфологических особенностей ушных раковин с целью идентификации личности. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2007;25(1):61–3. [Pipiia ISh. Studies of the anatomical and morphological features of the auricles for the purpose of personality identification. *Problemy Ekspertizy v Meditsine*. 2007;25(1):61–3 (In Russ.)].
8. Россинская Е.Р., Зинин А.М. Значение ушной раковины человека для его идентификации. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2022;3:30–2. [Rossinskaya ER, Zinin AM. The value of the human auricle for its identification. *Sudebno-Meditsinskaja Ekspertiza*. 2022;65(3):30–2 (In Russ.)]. doi: 10.17116/sud-med20226503130
9. Бунак В.В. Антропология: Краткий курс. М.; 1941. [Bunak VV. Anthropology: A short course. M.; 1941 (In Russ.)].
10. Smith RJ. Statistics of sexual size dimorphism. *J. Hum. Evol*. 1999;36(4):423–58. doi: 10.1006/jhev.1998.0281
11. Murgod V, Angadi P, Hallikerimath S, Kale A. Anthropometric study of the external ear and its applicability in sex identification: assessed in an Indian sample. *Australian Journal of Forensic Sciences*. 2013; 45:431–44. doi: 10.1080/00450618.2013.767374
12. Barut C, Aktunc E. Anthropometric measurements of the external ear in a group of Turkish primary school students. *Aesthetic Plast. Surg*. 2006;30(2):255–9. doi: 10.1007/s00266-005-0182-1
13. Tatlisumak E, Yavuz MS, Kutlu N, Asirdizer M. Asymmetry, handedness and auricle morphometry. *Int. J. Morphol*. 2015; 33(4):1542–8. doi: 10.4067/S0717-95022015000400057
14. Azaria R, Adler N, Silfen R, Regev D, Hauben DJ. Morphometry of the adult human earlobe: a study of 547 subjects and clinical application. *Plast. Reconstr. Surg*. 2003;111(7):2398–402. doi: 10.1097/01.PRS.0000060995.99380.DE

УДК 618.19-007.61-073.43

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-75-78



Ультразвуковое исследование в диагностике гинекомастии: опыт клинической практики

А.В. Гончаров^{1,4}, Э.Н. Гаврилов², Н.А. Чернинькая³¹ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия² МСЧ МВД России по Приморскому краю, Владивосток, Россия³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия⁴ Маммологический центр, Владивосток, Россия

Цель: анализ роли ультразвукового исследования в диагностике истинной гинекомастии. **Материалы и методы.** В исследование включены 119 мужчин в возрасте от 18 до 74 лет, обратившихся за период с января 2017 по март 2021 года с жалобами на наличие уплотнения в проекции ареолы, и/или боль/дискомфорт в области грудных желез, каждому из которых было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) грудных желез. У 112 (94,05%) из них по результатам УЗИ выявлены изменения, характерные для гинекомастии. Все пациенты были разделены на 3 возрастные группы: 18–44 года ($n = 99$), 45–59 лет ($n = 15$), 60–74 года ($n = 5$). **Результаты.** Из 112 случаев в 97 выявлена истинная гинекомастия и в 15 – псевдогинекомастия. Наибольшая встречаемость истинной гинекомастии приходится на первую возрастную группу, с пиками в 24–26 и 30–32 года. Двусторонняя гинекомастия составила 67%, унилатеральная встречалась в 21,6% случаев слева, 11,4% – справа. Средний диаметр железистого диска статистически не отличался в исследуемых группах ($p > 0,05$, $p = 0,5$). Толщина железистого слоя статистически значимо различается и увеличивается с возрастом ($p \leq 0,05$). Симптомы истинной гинекомастии встречались в 22 случаях, когда возникали боль и/или дискомфорт в области грудных желез. В 37 случаях отмечалось увеличение размеров грудных желез, в 38 случаях описано сочетание различных симптомов. Подкожная мастэктомия с двух сторон выполнена 21 пациенту. При гистологическом исследовании в 85,7% случаев преобладала фиброзная стадия гинекомастии ($n = 18$), промежуточная стадия обнаружена в 9,5% случаев ($n = 2$), и цветущая стадия – в 4,8% ($n = 1$). Эффективность УЗИ составила: специфичность – 100%, точность – 96,3% и чувствительность – 95,45%. **Заключение.** УЗИ является доступным, неинвазивным, безопасным методом диагностики и может быть рекомендовано всем пациентам, обратившимся по поводу патологии грудных желез как основной инструментальный метод подтверждения диагноза.

Ключевые слова: истинная гинекомастия, псевдогинекомастия, УЗИ грудных желез, подкожная мастэктомия, рак молочной железы у мужчин

Поступила в редакцию: 09.05.2024. Получена после доработки: 29.05.2024, 30.05.2024.

Принята к публикации: 09.07.2024

Для цитирования: Гончаров А.В., Гаврилов Э.Н., Чернинькая Н.А. Ультразвуковое исследование в диагностике гинекомастии: опыт клинической практики. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:75–78. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-75-78

Для корреспонденции: Гончаров Андрей Владимирович – ассистент Департамента медицинской биохимии и биофизики Дальневосточного федерального университета (690035, г. Владивосток, ул. Калинина, 17в); ORCID: 0000-0001-9450-8996; e-mail: andrey-v-goncharov@yandex.ru

Ultrasonography in gynecomastia diagnosis: Clinical experience

A.V. Goncharov^{1,4}, E.N. Gavrilov², N.A. Cherninkaya³¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia² MSP of the MIA of the Russian Federation for Primorsky region, Vladivostok, Russia³ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia⁴ Mammology Center, Vladivostok, Russia

Aim. To analyze the applicability of ultrasonography in gynecomastia diagnosis. **Materials and methods.** The study included 119 males aged 18 to 74 years with complaints of a lump in the projection of the areola, and/or pain/discomfort in the breast gland area. All the patients underwent an ultrasound examination (US) of the breast. In 112 (94.05%) patients, US revealed changes typical of gynecomastia. All patients were divided into three age groups: 18–44 years ($n = 99$), 45–59 years ($n = 15$), 60–74 years ($n = 5$). **Results.** Out of 112 cases, 97 and 15 were identified as gynecomastia and pseudogynecomastia, respectively. The highest incidence of gynecomastia was observed in the first age group, with peaks at 24–26 and 30–32 years. Gynecomastia was more often defined as bilateral (67%); unilateral gynecomastia was found in 21.6% and 11.4% of cases on the left and right breast, respectively. The average diameter of the glandular disc was not statistically different in the studied groups ($p > 0.05$, $p = 0.5$), while the thickness of the glandular layer was statistically significantly different and increased with age ($p \leq 0.05$). The symptoms of true gynecomastia included: in 22 cases, pain and/or discomfort in the breast; in 37 cases, an increase in size; and in 38 cases, a combination of symptoms. Subcutaneous mastectomy on both sides was performed in 21 patients. Histologically, the fibrous stage of gynecomastia predominated in 85.7% of cases ($n = 18$), the intermediate stage accounted for 9.5% of cases ($n = 2$), and the flowering stage was noted in 4.8% of cases ($n = 1$). The US diagnostic efficacy was determined as follows: specificity 100%, accuracy 96.3%, and sensitivity 95.45%. **Conclusion.** Ultrasound examination is an accessible, non-invasive, and safe diagnostic method for patients with suspected breast pathology.

Keywords: *cgynecomastia, pseudogynecomastia, breast ultrasonography, subcutaneous mastectomy, male breast cancer*

Received 9 May 2024; Revised 29, 30 May 2024; Accepted 9 July 2024

For citation: A.V. Goncharov, E.N. Gavrilov, N.A. Cherninkaya. Ultrasonography in gynecomastia diagnosis: Clinical experience. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:75–78. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-75-78

Corresponding author: Andrey V. Goncharov, assistant professor of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Far Eastern Federal University (17v Kalinina st., 690035, Vladivostok, Russia); ORCID: 0000-0001-9450-8996; e-mail: andrey-v-goncharov@yandex.ru

Гинекомастия – доброкачественное разрастание железистой ткани, часто рассматривается как фактор развития рака грудной железы, который диагностируется примерно в 1% случаев обращения мужчин с соответствующими симптомами [1, 2]. Клинически гинекомастии разделяют на истинную и ложную, или псевдогинекомастию. Морфологически выделяют цветущую (флоридную), фиброзную и смешанную (промежуточную) стадии истинной гинекомастии [3–6].

На идиопатическую гинекомастию приходится 25–61% случаев, в результате чего у клиницистов остается мало возможностей для определения причинных факторов развития заболевания. Это является главным аргументом в пользу отказа от тщательного обследования мужчин с пальпируемым доброкачественным увеличением грудной железы [7]. Частота встречаемости других причин: физиологическая гинекомастия – до 20% случаев, лекарственная – до 20%, первичный гипогонадизм – до 8%, цирроз печени – до 8%, опухоли яичек – до 3%, вторичный гипогонадизм – 2%, гипертиреоз – 1,5%. [7–9]. Особняком стоит фактор применения анаболических стероидов, в том числе неосознанный. Как показывают исследования, более половины биологически активных добавок для спортивного питания содержат незаявленные в составе анаболические стероиды [10, 11]. Из-за роста числа случаев ожирения количество пациентов с псевдогинекомастией увеличивается, что немаловажно, учитывая разное клиническое значение истинной и ложной гинекомастии [9].

Гинекомастия вызывает у пациентов беспокойство, психосоциальный дискомфорт и страх перед раком груди. Пациенты, как правило, не настроены на длительное обследование, поэтому требуется применение быстрого и эффективного метода, позволяющего с высокой эффективностью установить правильный диагноз в день обращения.

Установленного стандарта в диагностике гинекомастии не существует. Маммография остается здесь основным информативным методом, а диагностическое значение ультразвукографии многими авторами ставится под сомнение [3]. По некоторым данным, чувствительность, специфичность и точность ультразвукового исследования (УЗИ) превосходят результаты маммографии. УЗИ позволяет надежно выявлять новообразование груди у мужчин и может использоваться для оценки пальпируемых аномалий грудных желез в качестве диагностического инструмента первой линии выбора [12].

Хирургическое лечение гинекомастии является главным методом не только для идиопатической

формы, но и в других случаях, когда заболевание вызывает у пациента значительный косметический и психологический стресс [13].

Все эти факторы актуализируют поиск наилучшего алгоритма диагностики гинекомастии.

Целью настоящей работы является анализ роли ультразвукового исследования в диагностике истинной гинекомастии в рутинной клинической практике.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ клинических случаев 119 мужчин в возрасте 18–74 лет за период с января 2017 по март 2021 года, обратившихся в ООО «Маммологический центр» (г. Владивосток) по направлению от профильных специалистов – урологов и эндокринологов. Пациенты предъявляли жалобы на наличие уплотнения в проекции ареолы и/или боль/дискомфорт в области грудных желез. Каждому из них было выполнено УЗИ грудных желез.

Критерии включения пациентов в исследование: направительный диагноз – идиопатическая гинекомастия, наличие жалоб со стороны грудных желез и области ареолы. Все пациенты подписали информированное согласие об участии в научном исследовании.

У подавляющего большинства пациентов по результатам УЗИ выявлены изменения характерные для гинекомастии – 112 (94,05%). У 2 пациентов было обнаружено доброкачественное очаговое образование – липома грудной железы. Из исследуемой группы был исключен 1 (0,85%) пациент со злокачественными изменениями грудной железы и 1 (0,85%) – с неустановленным заключением.

У 3 (4,2%) пациентов при аналогичном обследовании не выявлено изменений, данные пациенты составили контрольную группу.

Все пациенты были разделены на 3 возрастные группы на основании классификации ВОЗ (молодой, средний и пожилой возраст). В первой группе – пациенты в возрасте от 18 до 44 лет, 99 человек (83,2%). Средний возраст – $29,1 \pm 6,9$ года. Вторая группа – пациенты в возрасте от 45 до 59 лет, 15 человек (12,6%). Средний возраст – $52,1 \pm 3,7$ года. В третьей группе – пациенты в возрасте от 60 до 74 лет, 5 человек (4,2%). Средний возраст пациентов – 68 ± 5 лет.

Для определения истинно положительных результатов (ИПР) исследования требовалось подтвердить ультразвуковое заключение патологии грудной железы тканевым исследованием биоптата ткани (21 человек). Для выявления истинно отрицательных результатов (ИОР) сравнивались пациенты из контрольной группы,

в которую вошли мужчины без патологических изменений грудной железы при УЗ-диагностике.

Для определения эффективности ультразвукового исследования были выбраны статистические параметры: чувствительность (доля истинно положительных результатов, которые были правильно идентифицированы с помощью УЗИ), специфичность (доля истинно отрицательных результатов, которые были правильно идентифицированы с помощью УЗИ), точность (доля ИПР и ИОР в исследуемой группе).

Результаты исследования

Из 112 случаев гинекомастии в 97 выявлена истинная гинекомастия.

При детальном анализе I возрастной группы обнаружено, что большая часть случаев истинной гинекомастии приходится на 18–36 лет, с пиками в 24–26 и 30–32 года. Частота встречаемости истинной гинекомастии составила 89,4% в возрастной группе от 18 до 44 лет, при этом 86,6% всех пациентов, обратившихся с жалобами, составлял именно группу молодого возраста (рис.).

В нашем исследовании ложная гинекомастия всегда определялась как двустороннее состояние, тогда как среди пациентов с выявленными признаками истинной гинекомастии в 33% случаев патология выявлена только с одной стороны. В возрастной группе 18–44 года средний диаметр железистой ткани составил $4,8 \pm 2$ см, а толщина железистой ткани – $0,8 \pm 0,4$ см, в средней возрастной группе (45–59 лет) – диаметр $5,4 \pm 1,5$ см, толщина $1,1 \pm 0,3$ см, и в возрастной группе от 60 до 74 лет – $6 \pm 1,4$ см и $1,2 \pm 0,25$ см соответственно.

Средний диаметр железистого диска у мужчин молодого возраста является наименьшим, а в III возрастной группе – наибольшим. Различия между показателями разных групп статистически незначимы ($p > 0,05$, $p = 0,5$), однако толщина железистого слоя статистически значимо различается и увеличивается с возрастом ($p \leq 0,05$).

Основным и единственным симптомом ложной гинекомастии являлось увеличение грудных желез, тогда как при истинной гинекомастии 22 пациента отметили боль и/или наличие дискомфорта в области грудных желез, 37 отметили увеличение размеров, а 38 обратились с жалобами на сочетание двух групп симптомов.

21 пациенту из исследованной группы по клиническим показаниям была выполнена подкожная гинекомастия с двух сторон, при анализе гистологических типов гинекомастии 85,7% случаев преобладала фиброзная стадия гинекомастии – $n = 18$ (85,7%), на промежуточную приходится $n = 2$ (9,5%), и цветущую – $n = 1$ (4,8%). При определении диагностической эффективности ультразвукового исследования в диагностике доброкачественных образований грудных желез у мужчин были проанализированы параметры: специфичность, точность и чувствительность, которые соответственно равны 100, 96,30 и 95,45%, при этом продемонстрировано отсутствие ложноположительных результатов.

Обсуждение полученных результатов

Истинная гинекомастия является наиболее частой причиной обращения мужчин с патологией грудных желез, наиболее частым симптомом у мужчин является

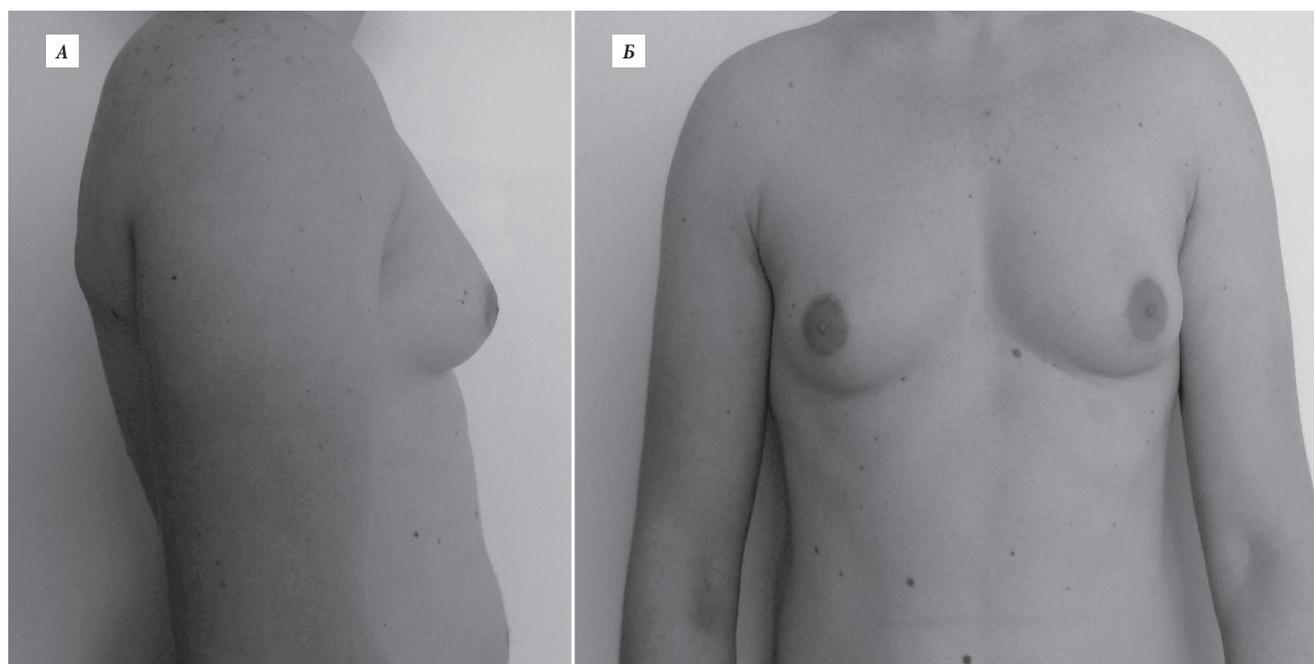


Рис. Пациент М., 25 лет. Истинная двусторонняя гинекомастия, гистологически – цветущая стадия (А – вид сбоку, Б – вид спереди).

увеличение размеров грудной железы (38,1%), ультразвуковые размеры диаметра железистого диска и его толщины коррелируют в прямо пропорциональной зависимости с возрастом пациента (чем старше пациент, тем больше УЗ-размеры).

Обращает на себя внимание низкий уровень ложной гинекомастии в старшей возрастной группе, что, вероятно, связано с низким уровнем обращаемости, поскольку единственным симптомом ложной гинекомастии является косметический дефект, тогда как при истинной гинекомастии косметический дефект является лишь одним из симптомов.

Для удобства динамического наблюдения, а также при планировании хирургического лечения мы оцениваем два числовых показателя: диаметр железистого слоя и его толщину. Толщина железистого диска была достоверно различной и увеличивалась с возрастом. Таким образом, этот показатель может быть важным для динамического наблюдения за этими пациентами, поскольку увеличение толщины очевидно коррелирует с длительностью заболевания.

У всех пациентов, которые имели ультразвуковое заключение гинекомастии, при морфологическом исследовании также был выставлен диагноз гинекомастия.

Гистологически фиброзная стадия гинекомастии встречается наиболее часто во всех группах пациентов, характеризуется появлением в молочной железе зрелой соединительной ткани, а также отложением жировой ткани вокруг железы. Обратному развитию молочная железа при такой стадии не подвергается и консервативное лечение неэффективно.

Заключение

УЗИ является достоверным и эффективным методом диагностики доброкачественных заболеваний грудных желез у мужчин (специфичность 100%, точность 96,30%, чувствительность 95,45%).

Ультразвуковое исследование является доступным, неинвазивным, безопасным методом диагностики и может быть рекомендовано всем пациентам, обратившимся по поводу патологии грудных желез, как основной инструментальный метод подтверждения диагноза.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АВГ, ЭНГ, НАЧ

Сбор и обработка материала – АВГ, ЭНГ, НАЧ

Статистическая обработка – ЭНГ

Написание текста – АВГ, ЭНГ

Редактирование – АВГ

Литература / References

1. Cuhaci N, Polat SB, Evranos B, Ersoy R, Kahir B. Gynecomastia: clinical evaluation and management. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(2):150–8. doi: 10.4103/2230-8210.129104
2. Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ.* 2008;336(7646):709–13. doi: 10.1136/bmj.39511.493391.BE
3. Mieritz MG, Rakët LL, Hagen CP, Nielsen JE, Talman ML, Petersen JH, Sommer SH, Main KM, Jørgensen N, Juul A. A Longitudinal study of growth, sex steroids, and IGF-1 in boys with physiological gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3752–9. doi: 10.1210/jc.2015-2836
4. Yitta S, Singer CI, Toth HB, Mercado CL. Image presentation. Sonographic appearances of benign and malignant male breast disease with mammographic and pathologic correlation. *J Ultrasound Med.* 2010;29(6):931–47. doi: 10.7863/jum.2010.29.6.931
5. Bankman I. (ed.). Handbook of medical image processing and analysis. *Elsevier*, 2008. doi: 10.1016/B978-0-12-373904-9.X0001-4
6. Fricke A, Lehner GM, Stark GB, Penna V. Gynecomastia: histological appearance in different age groups. *J Plast Surg Hand Surg.* 2018;52(3):166–71. doi: 10.1080/2000656X.2017.1372291
7. Kim SH, Kim YS. Ultrasonographic and mammographic findings of male breast disease. *J Ultrasound Med.* 2019;38(1):243–52. doi: 10.1002/jum.14665
8. Яшина Ю.Н., Роживанов П.В., Курбатов Д.Г. Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе гинекомастии. *Андрология и генитальная хирургия.* 2014;15(3):8–15. [Yashina YuN, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Modern views on the epidemiology, etiology and pathogenesis of gynecomastia. *Andrology and Genital Surgery.* 2014;15(3):8–15 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2070-9781-2014-3-8-15
9. Chen PH, Slanetz PJ. Incremental clinical value of ultrasound in men with mammographically confirmed gynecomastia. *Eur J Radiol.* 2014;83(1):123–9. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.09.021
10. Sansone A, Romanelli F, Sansone M, Lenzi A, Di Luigi L. Gynecomastia and hormones. *Endocrine.* 2017;55(1):37–44. doi: 10.1007/s12020-016-0975-9
11. Mathews NM. Prohibited contaminants in dietary supplements. *Sports Health.* 2018;10(1):19–30. doi: 10.1177/1941738117727736
12. Chen PH, Slanetz PJ. Incremental clinical value of ultrasound in men with mammographically confirmed gynecomastia. *Eur J Radiol.* 2014;83(1):123–9. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.09.021
13. Chau A, Jafarian N, Rosa M. Male Breast: Clinical and Imaging Evaluations of Benign and Malignant Entities with Histologic Correlation. *Am J Med.* 2016;129(8):776–91. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.01.009

УДК 578.834.1-615.281.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-79-84



Эффективность и безопасность фавипиравира и ремдесивира у больных COVID-19: данные реальной клинической практики

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Токарева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Цель: оценить эффективность и безопасность применения фавипиравира и ремдесивира в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2022 г. **Материалы и методы.** Проанализировано 559 медицинских карт пациентов, которым назначались фавипиравир или ремдесивир в 2022 г. Отдаленные результаты применения препаратов и исходов заболевания после выписки или перевода в другое лечебное учреждение оценивались с помощью федерального регистра лиц, больных COVID-19. **Результаты.** Фавипиравир чаще назначался при легком течении заболевания. После исключения из анализа пациентов без признаков поражения легких достоверных различий между пациентами, получающими фавипиравир и ремдесивир, по показателям летальности и улучшения выявлено не было. У пациентов, получающих фавипиравир, шансы повышения активности аланинаминотрансферазы выше 5 верхних границ нормы и развития лекарственного поражения печени с возможной связью по шкале RUCAM были ниже по сравнению с пациентами, получающими ремдесивир (ОШ = 0,40, 95ДИ 0,20–0,80 и ОШ = 0,30, 95 ДИ 0,08–1,08). **Заключение.** Ограниченный опыт применения фавипиравира при COVID-19 диктует необходимость дальнейшего изучения его эффективности и безопасности, особенно при одновременном приеме варфарина и высоких доз антикоагулянтов прямого действия.

Ключевые слова: COVID-19; реальная клиническая практика; фавипиравир; ремдесивир; летальность; лекарственные поражения печени

Поступила в редакцию: 13.04.2024, 15.04.2024, 18.04.2024. Принята к публикации: 30.05.2024

Для цитирования: Петров В.И., Рязанова А.Ю., Токарева Н.С. Эффективность и безопасность фавипиравира и ремдесивира у больных COVID-19: данные реальной клинической практики. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:79–84. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-79-84

Для корреспонденции: Рязанова Анастасия Юрьевна – доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета (400066, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1); ORCID: 0000-0002-4778-5015; тел. +7 (8442) 38-50-05; e-mail: nastasyakus@mail.ru

Efficacy and safety of favipiravir and remdesivir in COVID-19 patients: Clinical data

V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova, N.S. Tokareva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Aim. To evaluate the efficacy and safety of favipiravir and remdesivir in the infectious disease hospital of the Volgograd region in 2022. **Materials and methods.** In total, 559 medical records of patients prescribed favipiravir or remdesivir in 2022 were studied. Long-term results of the drug use and disease outcomes after discharge or transfer to another medical institution were assessed using the Federal registry of people with COVID-19. **Results.** Favipiravir was more frequently prescribed in mild cases of the disease. After excluding patients without signs of lung injury from the analysis, there were no significant differences in mortality and improvement. Patients receiving favipiravir had lower odds of ALT elevations above 5 upper limits of normal and developing drug-induced liver injury with a possible RUCAM score compared with patients receiving remdesivir (OR = 0.40, 95CI 0.20–0.80 and OR = 0.30, 95 CI 0.08–1.08). **Conclusion.** The limited experience of the use of favipiravir for COVID-19 necessitates further research into its efficacy and safety, particularly when prescribing warfarin and high doses of direct anticoagulants simultaneously.

Keywords: COVID-19; real-world data; favipiravir; remdesivir; mortality, drug-induced liver injury

Received 1 April 2024; Revised 7, 13, 15, 18 April 2024; Accepted 30 May 2024

For citation: Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Tokareva N.S. Effectiveness and safety of favipiravir and remdesivir in COVID-19 patients: real-world data. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:79–84. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-79-84

Corresponding author: Anastasia Yu. Ryazanova, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia); ORCID: 0000-0002-4778-5015; phone: +7 (8442) 38-50-05; e-mail: nastasyakus@mail.ru

В декабре 2019 г. в Китайской Народной Республике возникла эпидемическая вспышка острого респираторного заболевания COVID-19, ассоциированного с вирусом SARS-CoV-2 [1]. В настоящее время установлено, что ранний контроль репликации вирусной РНК и применение направленной противовирусной терапии является важнейшим элементом улучшения

прогноза заболевания за счет снижения возрастающей вирусной нагрузки и предупреждения развития осложнений [2, 3].

Фавипиравир и ремдесивир являются противовирусными препаратами, механизм действия которых связан с ингибированием РНК-полимеразы РНК-содержащих вирусов, включая SARS-CoV-2.

На основании данных многочисленных исследований ремдесивир одобрен для клинического применения при лечении новой коронавирусной инфекции у взрослых и детей старше 12 лет в США и других странах в качестве основного препарата [4–7]. В РФ ремдесивир зарегистрирован и разрешен для клинического применения в октябре 2020 г. [8] и является одним из возможных препаратов этиотропного действия для лечения COVID-19 согласно 9-м (26.10.2020 г.) – 18-м (26.10.2023 г.) версиям Временных методических рекомендаций Минздрава РФ.

Фавипиравир изучался в качестве потенциально-го средства лечения COVID-19 с февраля 2020 года и с июня 2020 года включен во Временные рекомендации Минздрава РФ по диагностике, профилактике и терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 7 (03.06.2020 г.) – версия 18 (26.10.2023 г.). Имеющиеся доказательные данные об эффективности фавипиравира основаны на немногочисленных сравнительных исследованиях и метаанализах, позволяющих предположить клиническое улучшение на фоне терапии фавипиравиром [9, 10]. Однако в отличие от ремдесивира фавипиравир не используется в лечении COVID-19 в США, Великобритании и странах Европейского союза. Не утвердила его и Всемирная организация здравоохранения, что требует дальнейшего изучения эффективности и безопасности фавипиравира в рандомизированных клинических исследованиях и в реальной клинической практике.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения фавипиравира и ремдесивира в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2022 году.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое когортное исследование применения фавипиравира и ремдесивира у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в режиме реального времени. В 2022 году в инфекционном стационаре Волгоградской области было пролечено 1016 больных COVID-19. Для анализа отбирались медицинские карты пациентов, которым назначались фавипиравир или ремдесивир в 2022 году. У всех пациентов имелось информированное согласие на использование персональных данных в научных целях. В изучаемом стационаре в 2022 г. фавипиравир или ремдесивир назначался всем пациентам (567/1016, 55,8%), госпитализированным в первые 5 суток от начала заболевания, кроме беременных и пациентов с отрицательным результатом полимеразной цепной реакции на наличие РНК SARS-CoV-2. Восемь пациентов получали ремдесивир в первые сутки и затем фавипиравир, их данные не включали в анализ.

Пациенты, получавшие фавипиравир или ремдесивир, были сопоставимы по полу, возрасту, большинству сопутствующих заболеваний, однако фавипиравир чаще назначался при легком течении заболевания

у пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией без признаков поражения легких (табл. 1). Пациенты, получавшие ремдесивир, дольше находились на стационарном лечении, чаще получали кортикостероиды и противовоспалительные генно-инженерные биологические препараты (табл. 1).

Для сравнительной оценки эффективности терапии фавипиравиром и ремдесивиром отбирали пациентов одинаковой степени тяжести, имеющих признаки поражения легких (пневмонию) при рентгенологическом исследовании/компьютерной томографии. Определяли показатели улучшения по срокам выписки на амбулаторное лечение или перевод на реабилитацию и показатели летальности. Отдаленные результаты применения препаратов и исходов заболевания пациентов после выписки или перевода в другое лечебное учреждение оценивались с помощью федерального регистра лиц, больных COVID-19. Безопасность терапии оценивали у всех пациентов по наличию информации о развитии нежелательной реакции в медицинской карте, динамике лабораторных показателей. Наличие лекарственного поражения печени (ЛПП) подозревалося при повышении активности аланинаминотрансферазы АЛТ > 2 верхних границ норм (ВГН), или уровня связанного билирубина > 2ВГН, или сочетании повышения активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня общего билирубина (один из показателей > 2ВГН) на 5-е и последующие сутки терапии фавипиравиром или ремдесивиром. Связь между приемом препарата и развитием ЛПП оценивалась в соответствии с рекомендациями МЗ РФ «Лекарственные поражения печени у взрослых» 2022 г. по шкале Roussel Uclaf Causality Assessment Method (Метод оценки причинно-следственной связи Русселя Уклафа, RUCAM) [11].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel с определением средней арифметической (M) и стандартного отклонения ($\pm\sigma$) для количественных признаков, абсолютного значения и процента для исходов и качественных показателей. Значимость различий между группами выявляли с помощью критерия Стьюдента для количественных признаков и критерия χ^2 Пирсона для исходов и качественных показателей. Для количественной оценки связи между фактором и исходом определяли отношение шансов (ОШ), для оценки значимости ОШ рассчитывали границы 95% доверительного интервала (ДИ). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией без признаков поражения легких при поступлении умерло 7 (фавипиравир/ремдесивир – $n = 1/6$), причиной смерти явились инфаркт миокарда (ИМ) ($n = 2$), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) ($n = 1$), декомпенсация сердечной недостаточности ($n = 2$), острый респираторный

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Характеристика	Группа 1 Фавипиравир <i>n</i> = 277	Группа 2 Ремдесивир <i>n</i> = 282	<i>p</i>
Средний возраст, лет, <i>M</i> ± <i>σ</i>	69,2 ± 15,1	69,7 ± 13,7	0,338*
Возраст < 45/45–59/60–74/75–89/ ≥ 90 лет, <i>n</i> (%)	23/28/123/95/8 (8,3/10,1/44,4/34,2/2,9)	18/33/121/100/10 (6,4/11,7/42,9/35,5/3,5)	0,855**
Мужчины/Женщины, <i>n</i> (%)	100/177 (36,1/63,9)	99/183 (35,1/64,9)	0,807**
Койко-день, <i>M</i> ± <i>σ</i>	9,3 ± 4,4	11,5 ± 5,6	< 0,001*
Длительность терапии, сутки, <i>M</i> ± <i>σ</i>	7,99 ± 2,4	7,25 ± 2,1	< 0,001*
Поражение легких нет/КТ(РГ)1–2/КТ(РГ)3–4, <i>n</i> (%)	158/102/17 (57,0/36,8/6,1)	54/178/50 (19,1/63,1/17,7)	< 0,001*
Исход заболевания выздоровел/умер, <i>n</i> (%)	253/24 (91,3/8,7)	243/39 (86,2/13,8)	0,054**
Сопутствующие заболевания			
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)	206 (74,4)	215 (76,2)	0,608**
Стенокардия, <i>n</i> (%)	47 (17,0)	49 (17,4)	0,899**
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	30 (10,8)	24 (8,5)	0,354**
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	43 (15,5)	36 (12,8)	0,350**
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, <i>n</i> (%)	17 (6,1)	21 (7,4)	0,539**
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	64 (21,1)	66 (23,4)	0,934**
Заболевания щитовидной железы, <i>n</i> (%)	14 (5,1)	7 (2,5)	0,110**
Заболевания печени и желчного пузыря, <i>n</i> (%)	14 (5,1)	34 (12,1)	0,004**
Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, <i>n</i> (%)	13 (4,7)	8 (2,8)	0,338**
Анемия, <i>n</i> (%)	21 (7,6)	28 (9,9)	0,327**
Онкология, <i>n</i> (%)	16 (5,8)	18 (6,4)	0,765**
Бронхиальная астма, <i>n</i> (%)	6 (2,2)	2 (0,7)	0,148**
ХОБЛ, <i>n</i> (%)	19 (6,9)	9 (3,2)	0,047**
Ревматоидный артрит, <i>n</i> (%)	5 (1,8)	2 (0,7)	0,245**
Заболевания почек (МКБ, пиелонефрит, ХБП), <i>n</i> (%)	15 (5,4)	9 (3,2)	0,195**
Сопутствующая терапия			
Кортикостероиды, <i>n</i> (%)	226 (81,6)	261 (96,2)	< 0,001**
Противовоспалительные ГИБП, <i>n</i> (%)	47 (17,0)	96 (34,0)	< 0,001**
Антикоагулянты, <i>n</i> (%)	267 (96,4)	278 (98,6)	0,098**
Антибактериальные препараты, <i>n</i> (%)	126 (45,5)	104 (36,9)	0,039**
Жаропонижающие, <i>n</i> (%)	103 (37,2)	72 (25,5)	0,003**
Муколитики, отхаркивающие, <i>n</i> (%)	225 (81,2)	206 (73,0)	0,022**
Омепразол, <i>n</i> (%)	239 (86,3)	272 (96,5)	< 0,001**

Примечание: * – критерий Стьюдента, ** – критерий χ^2 Пирсона.

дистресс синдром (ОРДС) (*n* = 1), не известна (без вскрытия) (*n* = 1). Среди пациентов с пневмонией умерло в стационаре 52 (фавипиравир/ремдесивир *n* = 22/30), в других лечебных учреждениях – 4 (фавипиравир/ремдесивир *n* = 1/3), причины смерти – ОРДС (*n* = 50), ИМ (*n* = 2), ТЭЛА (*n* = 1), сепсис, синдром системной воспалительной

реакции (*n* = 2), декомпенсация сердечной недостаточности (*n* = 1). Достоверных различий по показателям летальности и улучшения среди пациентов с признаками поражения легких (пневмонией) при поступлении, получающих фавипиравир или ремдесивир, выявлено не было (табл. 2). Шанс летального исхода независимо

Таблица 2

Сравнительная эффективность фавипиравира и ремдесивира у пациентов с COVID-19 и пневмонией в 2022 г.

Показатель (исход)	Фавипиравир n = 119 исход есть/нет (% исхода)	Ремдесивир n = 228 исход есть/нет (% исхода)	ОШ, 95% ДИ	p
7-дневная летальность	11/108 (9,2)	13/215 (5,7)	1,68 [0,73–3,89]	0,111
14-дневная летальность	19/100 (16,0)	24/204 (10,5)	1,62 [0,85–3,09]	0,073
28-дневная летальность	22/97 (18,5)	31/197 (13,6)	1,44 [0,79–2,62]	0,115
60-дневная летальность	23/96 (19,3)	33/195 (14,5)	1,41 [0,78–2,53]	0,126
Смерть от ОРДС	21/98 (17,6)	28/200 (12,3)	1,53 [0,83–2,83]	0,088
Летальность среди пациентов до 75 лет	7/53 (11,7)	13/117 (10,0)	1,19 [0,45–3,15]	0,364
Летальность среди пациентов ≥ 75 лет	16/43 (27,1)	20/78 (20,4)	1,00 [0,49–2,05]	0,499
Летальность среди пациентов до 75 лет от ОРДС	3/57 (5,0)	11/119 (8,5)	0,57 [0,15–2,12]	0,200
Летальность среди пациентов ≥ 75 лет от ОРДС	15/44 (24,1)	17/81 (17,3)	0,52 [0,68–3,36]	0,153
7-дневное улучшение	7/112 (5,9)	9/219 (3,9)	1,52 [0,55–4,19]	0,209
14-дневное улучшение	71/48 (59,7)	120/108 (52,6)	1,33 [0,85–2,09]	0,106
28-дневное улучшение	95/24 (79,8)	190/38 (83,3)	0,79 [0,45–1,40]	0,210

Примечание: ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

от проводимой терапии был выше у пациентов с пневмонией старше 75 лет (умерло 36 из 157) по сравнению с пациентами с пневмонией до 75 лет (умерло 20 из 190, ОШ = 2,52, 95ДИ 1,40–4,58, $p = 0,001$).

Наиболее частой нежелательной реакцией при применении этих препаратов, по данным отчетов о безопасности, является повышение активности печеночных ферментов [8]. Не у всех пациентов после назначения фавипиравира или ремдесивира в нашем исследовании можно было определить динамику печеночных проб на 5-е и последующие сутки приема препарата. Среди пациентов, у которых необходимая информация присутствовала, лабораторным критериям ЛПП легкой степени (повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина < 42 мкмоль/л и Международное Нормализованное Отношение (МНО) < 1,5) соответствовало 43,4% пациентов группы фавипиравира (59/136) и 49,0% пациентов группы ремдесивира (75/153). Критериям ЛПП умеренной степени (повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина > ЦЦ42 мкмоль/л и МНО > 1,5) соответствовало 3,7% пациентов группы фавипиравира (5/136) и 1,9% пациентов группы ремдесивира (3/153). При оценке связи между приемом препарата и выявленными лабораторными изменениями по шкале RUCAM учитывали наличие информации в инструкции к фавипиравису и ремдесивису о возможном развитии ЛПП при приеме препаратов (+2 балла), время от приема препарата до начала реакции (+2 балла при реакции на 5–90-е

сутки), возраст ≥ 55 лет (+1 балл), сопутствующую терапию (назначение другого препарата с предполагаемым гепатотоксичным действием -2 балла), наличие другой причины поражения печени – COVID-19 (-3 балла). Ни у одного пациента не было повторного применения указанных препаратов. Не у всех пациентов возможно было оценить динамику АЛТ после отмены препарата (снижение активности АЛТ на 50% и более в течение 8 дней +3 балла, повышение активности АЛТ или отсутствие снижения активности АЛТ на 50% и более в течение 30 дней -1 балл). В связи с тем что коронавирусная инфекция расценивалась нами как наличие другой причины поражения печени, только у пациентов старше 55 лет, у которых можно было отследить снижение активности АЛТ на 50% и более в течение 8 дней после отмены фавипиравира или ремдесивира, была выявлена возможная связь (3–5 баллов) между изучаемыми препаратами и развитием ЛПП по шкале RUCAM (табл. 3).

В шести медицинских картах пациентов, принимавших фавипиравир или ремдесивир (3/3), была информация о появлении больших подкожных гематом, у одного пациента группы фавипиравира отмечалась гематурия, а у двух пациентов группы фавипиравира на вскрытии помимо ОРДС обнаружены признаки состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения и у одного из них также кровоизлияние в головной мозг. Большинство пациентов изучаемых групп (табл. 1) получали парентеральные антикоагулянты в средних и высоких дозах. Пациент с внутримозговым

Таблица 3

Сравнительная безопасность фавипиравира и ремдесивира у пациентов с COVID-19 и пневмонией в 2022 г.

Показатель (исход)	Фавипиравир* исход есть/нет (% исхода)	Ремдесивир* исход есть/нет (% исхода)	ОШ, 95% ДИ	<i>p</i>
Повышение активности АЛТ > 2 ВГН и в 2 и более раз выше от исходного	62/74 (45,6)	81/72 (52,9)	0,74 [0,47–1,18]	0,106
Повышение активности АЛТ > 5 ВГН и в 2 и более раз выше от исходного	13/123 (9,7)	32/121 (20,9)	0,40 [0,20–0,80]	0,005
Повышение активности АСТ > 2 ВГН и в 2 и более раз выше от исходного	39/97 (28,7)	34/119 (22,2)	1,40 [0,83–2,40]	0,104
Повышение общего билирубина > 42 мкмоль/л	5/131 (3,7)	3/150 (2,0)	1,91 [0,45–8,14]	0,191
Повышение МНО > 1,5	20/210 (8,7)	18/223 (7,5)	1,18 [0,61–2,30]	0,313
Критерии ЛПП легкой степени тяжести	59/77 (43,4)	75/78 (49,0)	0,80 [0,50–1,27]	0,169
Критерии ЛПП умеренной степени тяжести	5/131 (3,7)	6/147 (3,9)	0,94 [0,28–3,14]	0,457
Возможная связь по шкале RUCAM	3/133 (2,2)	11/142 (7,2)	0,30 [0,08–1,08]	0,031
ЖКК/гематома/гематурия	6/271 (2,2)	3/279 (1,1)	2,06 [0,51–8,32]	0,155

Примечание: * *n* = количество пациентов, у которых есть данные лабораторных исследований на 5-е и/или последующие сутки приема препарата (исключение – ЖКК/гематома/гематурия, *n* = 277 для группы фавипиравира и *n* = 282 – для группы ремдесивира); ЛПП – лекарственные поражения печени, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение.

кровозлиянием до госпитализации принимал варфарин (при поступлении МНО 1,55).

Обсуждение полученных результатов

Высокая эффективность фавипиравира и ремдесивира в нашем исследовании была сопоставима с полученными данными реальной клинической практики в регистровом наблюдательном исследовании г. Москвы (выздоровление 78,7% больных, получающих фавипиравир) [12]. Недостатками исследований реальной клинической практики является отсутствие рандомизации и ослепления исследования, что повышает вероятность систематической ошибки. Часто в таких исследованиях, как это было в Московском исследовании [12], отсутствует группа контроля. Однако в нашем исследовании получены данные на более широкой группе пациентов, включающей коморбидных и пожилых пациентов, пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, которые обычно не включаются при проведении рандомизированных клинических исследований. Исключение пациентов с новой коронавирусной инфекцией без признаков пневмонии в нашем исследовании позволило снизить вероятность систематической ошибки, тем не менее

даже в этом случае вероятность назначения ремдесивира при более тяжелом течении COVID-19 остается выше, чем назначения фавипиравира.

Информация о безопасности ремдесивира и фавипиравира крайне ограничена и по-прежнему собирается. Изменения биохимических показателей функции печени являлись частой нежелательной реакцией использования фавипиравира и ремдесивира по данным многих авторов [13–15]. При назначении фавипиравира нежелательной реакцией является развитие гематомы и гематурии [8].

Заключение

Ограниченный опыт применения фавипиравира при COVID-19 диктует необходимость дальнейшего изучения его эффективности и безопасности, особенно при одновременном приеме варфарина и высоких доз антикоагулянтов прямого действия.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВИП, АЮР, НСП

Сбор и обработка материала – АЮР, НСП

Статистическая обработка – АЮР

Написание текста – АЮР

Редактирование – ВИП, АЮР, НСП

Литература / References

- Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* 2020;43(4):328–33. doi: 10.1016/j.bj.2020.04.007
- Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, Wang D, Liu C, Meng Y, Cui L, Yu J, Cao H, Li L. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Intern. Med.* 2020;288(1):128–38. doi: 10.1111/joim.13063
- Sulaiman I, Chung M, Angel L, Tsay JJ, Wu BG, Yeung ST, Krolikowski K, Li Y, Duerr R, Schluger R, Thannickal SA, Koide A, Rafiq S, Barnett C, Postelnicu R, Wang C, Banakis S, Pérez-Pérez L, Shen G, Jour G, Meyn P, Carpenito J, Liu X, Ji K, Collazo D, Labarbiera A, Amoroso N, Brosnahan S, Mukherjee V, Kaufman D, Bakker J, Lubinsky A, Pradhan D, Sterman DH, Weiden M, Heguy A, Evans L, Uyeki TM, Clemente JC, de Wit E, Schmidt AM, Shopsis B, Desvignes L, Wang C, Li H, Zhang B, Forst CV, Koide S, Stapleford KA, Khanna KM, Ghedin E, Segal LN. Microbial signatures in the lower airways of mechanically ventilated COVID-19 patients associated with poor clinical outcome. *Nat. Microbiol.* 2021;6(10):1245–58. doi: 10.1038/s41564-021-00961-5
- Lee TC, Murthy S, Del Corpo O, Senécal J, Butler-Laporte G, Sohani ZN, Brophy JM, McDonald EG. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(9):1203–10. doi: 10.1016/j.cmi.2022.04.018
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569–78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
- Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, Liang S, Thrun M, Gottlieb RL, Kuritzkes DR, Sax PE, Wohl DA, Casciano R, Hodgkins P, Haubrich R. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e450–e458. doi: 10.1093/cid/ciab875
- Benfield T, Bodilsen J, Brieghel C, Harboe ZB, Helleberg M, Holm C, Israelsen SB, Jensen J, Jensen TØ, Johansen IS, Johnsen S, Lindegaard B, Lundgren J, Meyer CN, Mohey R, Pedersen LM, Nielsen H, Nielsen SL, Obel N, Omland LH, Podlekareva D, Poulsen BK, Ravn P, Sandholdt H, Starling J, Storgaard M, Søborg C, Søgaard OS, Tranborg T, Wiese L, Christensen HR. Improved Survival Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treated With Remdesivir and Dexamethasone. A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):2031–6. doi: 10.1093/cid/ciab536
- Государственный реестр лекарственных средств. [State Register of Medicines (In Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (Accessed April 26, 2024).
- Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. *Viral J.* 2020;17(1):141. doi: 10.1186/s12985-020-01412-z
- Manabe T, Kambayashi D, Akatsu H, Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):489. doi: 10.1186/s12879-021-06164-x
- Teschke R, Danan G. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury (DILI) and Herb-Induced Liver Injury (HILI): Diagnostic Algorithm Based on the Quantitative Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). *Diagnostics (Basel).* 2021;11(3):458. doi: 10.3390/diagnostics11030458
- Журавлева М.В., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р., Куликов А.Н., Ларюшкина Е.Д., Ивжиц М.А., Ромашов О.М., Родионов Б.А., Митрохин С.Д. Регистровое наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата «Фавипиравир» у пациентов с COVID-19 в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация.* 2021;2:67–73. [Zhuravleva MV, Kuznetsova EV, Kameneva TR, Kulikov AN, Laryushkina ED, Ivzhic MA, Romashov OM, Rodionov BA, Galitskiy AA, Mitrohin SD, Mironov AYu. Register-based observational study of the efficacy and safety of favipiravir in patients with COVID-19 in medical organizations of the Moscow state healthcare system. *Izvestiya GGTU. Medicina, Farmaciya.* 2021;2:67–73 (In Russ.)].
- Киселев Ю.Ю., Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике. *Качественная клиническая практика.* 2020;S4:115–9. [Kiselev YuYu, Matveev AV, Mirzaev KB, Sychev DA. Monitoring of safety using favipiravir: risk management of adverse drug reactions in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2020;S4:115–9 (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2020-S4-115-119
- Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Гарбузов А.А., Никольская М.В., Разживина В.А., Филон О.В. Необходимость и безопасность применения фавипиравира в лечении взрослых пациентов с нетяжелыми формами COVID-19. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. Вопр.* 2021;10(4):38–44. Ruzhentsova TA, Chuchliaev PV, Khavkina DA, Garbuzov AA, Nikolskaya MV, Razzhivina VA, Filon OV. The necessity and safety of using favipiravir in the treatment of adult patients with mild COVID-19. *Épidemiologiá i Infekcionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy* 2020;10(4):38–44. (In Russ.)]. doi:10.18565/epidem.2021.10.4.38–44
- Петров В.И., Рязанова А.Ю., Привальцева Н.С., Некрасов Д.А. Опыт применения ремдесивира для лечения новой коронавирусной инфекции. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022;10(4):365–80. [Petrov VI, Ryazanova AYu, Privaltseva NS, Nekrasov DA. Experience of using remdesivir in patients with novel coronavirus infection. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(4):365–80 (In Russ.)]. doi:10.30895/2312-7821-2022-10-4-365-380

УДК 616.1-084:614.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-85-90



Анализ динамики показателей региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и снижение летальности пациентов от острого коронарного синдрома

В.В. Шпрах¹, О.В. Вельм^{1,2}

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск, Россия

² Шелеховская районная больница, Шелехов, Россия

Цель: проанализировать динамику использования медико-организационных технологий, направленных на достижение в регионе целевого показателя снижения летальности пациентов от острого коронарного синдрома (ОКС).

Материалы и методы. Базами исследования являлись в 2018 году 1 региональный сосудистый центр (РСЦ), 8 первичных сосудистых отделений (ПСО), 41 медицинская организация (МО). В 2022 году структура медицинских организаций изменилась: была представлена 3 РСЦ, 9 ПСО, 39 МО. Был проведен расчет и анализ показателей, характеризующих оказание медицинской помощи пациентам с ОКС на территории Иркутской области. Наличие, направление и сила взаимосвязи между количеством умерших от ОКС и количеством медико-организационных мероприятий изучались с применением линейного корреляционного анализа по методу Пирсона. **Результаты.** В динамике увеличился удельный вес госпитализации пациентов с ОКС в ранние сроки – до 12 часов – с 42,1 до 46,5%. Показатель летальности населения региона от ОКС уменьшился на 20,4% прежде всего за счет снижения летальности в первые 24 часа (на 28,7%). Выявлены ключевые медико-организационные технологии, обладающие наибольшим влиянием на показатели летальности. Сильная взаимосвязь ($r = -0,729$) – между числом умерших от ОКС и числом больных, переведенных в региональный сосудистый центр для проведения экстренной коронарнопластики; две среднего уровня взаимосвязи параметров: ($r = -0,343$) – между числом умерших от ОКС и числом госпитализированных с ОКС в первые 12 часов; ($r = -0,415$) – между числом умерших от ОКС и числом госпитализированных, которым проведена процедура тромболитической терапии. Применение метода линейной регрессии показало, что прогностическое значение для дальнейшего снижения ожидаемого количества умерших от ОКС в области имеет доступность такой процедуры для пациентов, как экстренная коронарнопластика и тромболитическая терапия. **Заключение.** Создание инфраструктуры РСЦ и ПСО в области позволило обеспечить выполнение большинства ключевых сигнальных индикаторов региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Ключевые слова: острый коронарный синдром, показатель летальности, медико-организационные технологии, корреляционный анализ

Поступила в редакцию: 05.02.2024. Получена после доработки: 17.02.2024, 22.02.2024, 07.05.2024.

Принята к публикации: 10.07.2024

Для цитирования: Шпрах В.В., Вельм О.В. Анализ динамики показателей региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и снижение летальности пациентов от острого коронарного синдрома. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;3:85–90. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-85-90

Для корреспонденции: Вельм Оксана Владимировна – соискатель кафедры общественного здоровья и здравоохранения Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; главный врач Шелеховской районной больницы (666034, г. Шелехов, ул. Ленина, 24); ORCID: 0000-0002-5966-6064, e-mail: velm80@bk.ru

Indicator dynamics of the “Combating Cardiovascular Diseases” regional program aimed at reducing mortality from acute coronary syndrome

V.V. Shprakh¹, O.V. Velm^{1,2}

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

² Shelekhovskiy district hospital, Shelekhov, Russia

Aim. To analyze the dynamics of the application of medical and organizational technologies for achieving the target reduction of mortality from acute coronary syndrome (ACS) in the region. **Materials and methods.** In 2018, the research covered 1 regional vascular center (RVC), 8 primary vascular departments (PVD), and 41 medical organizations (MO). In 2022, the structure of medical organizations changed to include 3 RSCs, 9 PSOs, and 39 MOs. The indicators characterizing the provision of medical care to ACS patients in the Irkutsk region were calculated and analyzed. The presence, direction, and strength of correlation between the number of deaths from ACS and the number of medical and organizational activities was studied using linear correlation analysis by the Pearson method. **Results.** Over time, the share of hospitalization of patients with ACS in the early stages up to 12 hours increased from 42.1% to 46.5%. The mortality rate from ACS decreased by 20.4%, primarily due to a decrease in mortality in the first 24 hours (by 28.7%). The key medical and organizational technologies that have the greatest impact on

mortality rates were identified. A strong relationship ($r = -0.729$) was established between the number of deaths from ACS and the number of patients transferred to the regional vascular center for emergency coronoplasty; two medium-level relationships ($r = -0.343$) were found between the number of deaths from ACS and the number of hospitalized patients with ACS in the first 12 hours; a correlation ($r = -0.415$) was determined between the number of deaths from ACS and the number of hospitalized patients who underwent thrombolytic therapy. The linear regression method showed that the availability of such procedures as emergency coronoplasty and thrombolytic therapy has prognostic significance for further reduction of the expected number of deaths from ACS in the region. **Conclusion.** The creation of the RVC and PVD infrastructure in the region allowed the major indicators of the "Combating Cardiovascular Diseases" regional program to be achieved.

Keywords: acute coronary syndrome, mortality rate, clinical and organizational technologies, correlation analysis

Received 5 February 2024; Revised 17, 22 February, 7 May 2024; Accepted 10 July 2024

For citation: Shprakh V.V., Velm O.V. Analysis of the dynamics of indicators of the regional program "Combating Cardiovascular Diseases" in the field of achieving the goals of reducing the mortality of patients from acute coronary syndrome.

Pacific Medical Journal. 2024;3:85–90. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-85-90

Corresponding author: Oksana V. Velm, applicant for the Department of Public Health and Healthcare of the Academy of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; chief physician of the Shelekhov District Hospital (24 Lenin St., Shelekhov, 666034, Russia); ORCID: 0000-0002-5966-6064; e-mail: velm80@bk.ru

Распространение заболеваний сердечно-сосудистой системы является одной из наиболее значимых проблем в экономически развитых странах [1–3]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острые коронарные синдромы (ОКС) занимают на протяжении многих лет первое место в структуре смертности населения Российской Федерации [4–7]. Одной из наиболее значимых для организации специализированной помощи форм ИБС, характеризующейся высокой летальностью, является инфаркт миокарда [8–10]. Многочисленными исследованиями показано, что своевременность и доступность рентген-эндоваскулярных технологий пациентам при ОКС, внедрение клинико-организационных подходов маршрутизации пациентов играют важную роль в снижении смертности [11–13]. Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» предусматривает снижение опережающими темпами смертности от причин, зависящих в большей степени от деятельности системы здравоохранения.

Цель исследования – проанализировать динамику использования медико-организационных технологий, направленных на достижение в регионе целевого показателя снижения летальности пациентов от ОКС.

Материалы и методы

Базами исследования являлись региональные сосудистые центры (РСЦ), первичные сосудистые отделения (ПСО), медицинские организации (МО) Иркутской области. Был проведен расчет и анализ показателей, характеризующих оказание медицинской помощи пациентам с ОКС в рамках региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Наличие, направления и сила взаимосвязи между числом умерших от ОКС и числом медико-организационных мероприятий изучалось с применением линейного корреляционного анализа по методу Пирсона. Наличие количественной взаимосвязи медико-организационных технологий (госпитализированных с острым инфарктом миокарда минуя приемное отделение; госпитализированных с острым коронарным синдромом в первые 12 часов; госпитализированных, которым проведена тромболитическая

терапия; переведенных в региональный сосудистый центр для проведения экстренной коронарнопластики) и показателя летальности пациентов от ОКС выявляли с помощью метода простой логистической регрессии. Статистическая обработка выполнена с помощью пакетов статистических программ Statistica 6,0 MS Excel 2017.

Результаты исследования

В табл. 1 представлены показатели госпитализации пациентов с ОКС по времени от начала развития заболевания в целом по области и отдельным типам медицинских организаций. Как следует из данных таблицы, за период исследования в структуре госпитализированных пациентов по длительности времени отмечается положительная динамика показателя. Так, в целом по области регистрируется снижение удельного веса госпитализации с ОКС в первые 24 часа от начала развития заболевания и увеличение удельного веса госпитализированных в первые 12 часов. По типам медицинских организаций основной вклад в снижение показателя госпитализации в первые 24 часа по времени манифестации у пациентов первых признаков ОКС приходится на ПСО области, составляя 78,6% случаев госпитализации в 2018 году и 61,6% – в 2022 году. Соответственно в МО увеличился удельный вес госпитализации пациентов в первые 12 часов с 29,4% случаев госпитализации в 2018 году до 53,3% – в 2022 году.

Таким образом, развитие организационных технологий маршрутизации пациента обеспечило положительную динамику показателя. Уменьшение сроков времени госпитализации пациента от начала развития заболевания снижает вероятность летального исхода на госпитальном этапе.

Анализируя показатель удельного веса госпитализированных с острым инфарктом миокарда минуя приемное отделение, отмечается, что в целом по области показатель снизился с 76,3% в 2018 году до 68,3% в 2022 году. Положительная динамика показателя свидетельствует о преимуществах в ведении лечебно-диагностического процесса пациентов с ИБС на догоспитальном и госпитальном этапах.

Таблица 1

Удельный вес госпитализированных пациентов с ОКС по времени госпитализации от начала развития заболевания за период 2018–2022 гг. (%)

Медицинская организация	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Показатель удельного веса госпитализированных с острым коронарным синдромом в первые 24 часа					
Региональный сосудистый центр	69,5	45,8	67,8	71,1	73,9
Первичное сосудистое отделение	78,6	72,3	77,4	75,8	61,6
Медицинская организация	61,3	72,0	91,4	87,8	89,0
Итого по области	72,0	68,3	78,2	76,8	70,4
Показатель удельного веса госпитализированных с острым коронарным синдромом в первые 12 часов					
Региональный сосудистый центр	47,1	33,0	47,1	52,8	50,8
Первичное сосудистое отделение	47,6	50,6	53,0	53,1	41,6
Медицинская организация	29,4	44,7	60,1	54,5	53,3
Итого по области	42,1	46,6	53,2	53,2	46,5
Показатель удельного веса госпитализированных с острым инфарктом миокарда минуя приемное отделение					
Региональный сосудистый центр	100,0	97,6	70,0	62,3	68,2
Первичное сосудистое отделение	84,0	98,9	96,9	95,7	89,9
Медицинская организация	32,2	20,8	22,8	17,7	20,6
Итого по области	76,3	85,3	75,1	68,8	68,3

В табл. 2 представлен показатель летальности пациентов с ОКС по типам медицинских организаций. В целом по области показатель летальности уменьшился на 20,4%, составляя в 2018 году 5,01 случая на 100 госпитализированных и в 2022 году – 3,99 случаев соответственно.

В абсолютном значении это составило 428 случаев сохраненных жизней за пятилетний период наблюдения. Рассматривая динамику показателя по отдельным типам медицинских организаций, отмечается следующее: максимальное уменьшение летальности (-78,7%) регистрировалось в региональном сосудистом центре, -47,3% – в медицинской организации, в первичном сосудистом отделении снижение показателя составило -35,4%. Необходимо отметить, что досрочная летальность пациентов области также имела

выраженную положительную динамику снижения показателя. В 2018 году показатель равнялся 1,81 случая на 100 госпитализированных и составил к 2022 году 1,29 случая соответственно. Основной вклад в снижение показателя (-93,1%) обеспечила деятельность регионального сосудистого центра. Объем выполненных процедур тромболитической терапии и экстренной коронапластики пациентам с ОКС представлен в таблице 3. Удельный вес тромболитической терапии в 2018 году в области равнялся 7,4%, увеличиваясь к 2022 году до 13,4% (табл. 3).

Максимальная динамика показателя регистрировалась в региональном сосудистом центре области, составляя в 2018 году 3,5%, а к 2022 году – 18,9%.

Маршрутизация пациентов с ОКС по клиническим показаниям предполагает для проведения экстренной

Таблица 2

Показатель летальности пациентов с ОКС за период 2018–2022 гг. (на 100 госпитализированных)

Медицинская организация	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Показатель летальности больных с острым коронарным синдромом в первые 24 часа					
Региональный сосудистый центр	7,08	5,33	4,14	2,71	1,51
Первичное сосудистое отделение	4,95	3,42	3,29	3,13	3,20
Медицинская организация	9,32	8,29	8,21	6,20	4,91
Итого по области	5,01	4,71	4,56	4,41	3,99
Показатель летальности больных с острым коронарным синдромом в первые 24 часа					
Региональный сосудистый центр	2,33	1,59	1,52	0,39	0,16
Первичное сосудистое отделение	1,44	1,19	1,17	1,13	1,02
Медицинская организация	3,85	2,71	2,63	2,25	1,78
Итого по области	1,81	1,68	1,54	1,34	1,29

Таблица 3

Удельный вес выполненных медико-организационных технологий пациентам с ОКС за период 2018–2022 гг. (%)

Медицинская организация	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Показатель удельного веса госпитализированных, которым проведена тромболитическая терапия					
Региональный сосудистый центр	3,5	9,6	13,2	15,7	18,9
Первичное сосудистое отделение	9,3	9,3	8,5	10,6	9,0
Медицинская организация	6,0	8,8	14,2	14,3	16,3
Итого по области	7,4	9,2	10,5	12,7	13,4
Показатель удельного веса больных, переведенных в региональный сосудистый центр для проведения экстренной коронарнопластики					
Региональный сосудистый центр	-	-	-	-	-
Первичное сосудистое отделение	4,9	8,1	6,6	7,4	7,6
Медицинская организация	2,5	5,9	8,7	6,2	8,2
Итого по области	6,4	11,3	9,4	8,3	9,0

коронарнопластики перевод пациентов в региональный сосудистый центр.

В целом по области в динамике показатель удельного веса переведенных пациентов увеличился с 6,4% в 2018 году до 9,0% в 2022 году. В табл. 4 представлены результаты корреляционного анализа между количеством умерших госпитализированных пациентов области с ОКС и числом выполненных медико-организационных технологий по отдельным годам и в среднем за период 2018–2022 гг. Была выявлена для одного параметра сильная отрицательная связь ($r = -0,729$, $m = \pm 0,108$, $t = 6,781$, $P \geq 99\%$); для двух параметров – средняя отрицательная связь ($r = -0,343$, $m = \pm 0,107$, $t = 3,313$, $P \geq 95\%$) и ($r = -0,415$, $m = \pm 0,122$,

$t = 3,413$, $P \geq 95\%$); для двух параметров – слабая связь ($r = -0,240$, $m = \pm 0,110$, $t = 2,180$, $P \geq 95\%$) и ($r = -0,185$, $m = \pm 0,111$, $t = 1,672$, $P \leq 95\%$).

Обсуждение полученных результатов

Полученные данные подтверждают тезис о необходимости оказания экстренной помощи пациентам в специализированном стационаре, о недопустимости выполнения отсроченной госпитализации в остром периоде.

Расчет показателей регрессии выявил, что все показатели регрессии имеют отрицательное значение. Максимальное значение показателей регрессии имеет

Таблица 4

Результаты расчета корреляционной взаимосвязи между количеством умерших госпитализированных пациентов области с ОКС и количеством выполненных медико-организационных технологий за период 2018–2022 гг.

Показатель	Годы					В среднем за 2018–2022 гг.
	2018	2019	2020	2021	2022	
Между числом умерших и числом госпитализированных с острым коронарным синдромом в первые 24 часа						
Коэффициент корреляции r	-0,191	-0,195	-0,185	-0,175	-0,181	-0,185
Между числом умерших и числом госпитализированных с острым инфарктом миокарда минуя приемное отделение						
Коэффициент корреляции r	-0,251	-0,227	-0,265	-0,213	-0,244	-0,240
Между числом умерших и числом госпитализированных с острым коронарным синдромом в первые 12 часов						
Коэффициент корреляции r	-0,336	-0,346	-0,352	-0,342	-0,337	-0,343
Между числом умерших и числом госпитализированных, которым проведена тромболитическая терапия						
Коэффициент корреляции r	-0,436	-0,406	-0,412	-0,422	-0,397	-0,415
Между числом умерших и числом больных, переведенных в региональный сосудистый центр для проведения экстренной коронарнопластики						
Коэффициент корреляции r	-0,702	-0,733	-0,722	-0,725	-0,765	-0,729

взаимосвязь между числом переведенных в региональный сосудистый центр для проведения экстренной коронарнопластики и числом умерших от ОКС, составляя коэффициент регрессии Rx/y -1,906. Второе место по значимости влияния на снижение летальности имеет показатель регрессии между числом госпитализированных с ОКС в первые 12 часов и числом умерших от ОКС, составляя Rx/y -1,683. Третье место приходится на количественную взаимосвязь между числом госпитализированных, которым проведена тромболитическая терапия и числом умерших, составляя Rx/y -1,530. Минимальное значение показателей регрессии имеет взаимосвязь между числом госпитализированных с острым инфарктом миокарда минуя приемное отделение и числом умерших от ОКС, составляя Rx/y -0,967. Отрицательные значения показателей регрессии согласуются с рассчитанными коэффициентами корреляциями и свидетельствуют о наличии взаимосвязи между числом медико-организационных технологий и количеством умерших от ОКС. Так, рост среднего числа госпитализированных с ОКС в первые 12 часов от момента развития заболевания снижает среднее ожидаемое количество умерших по области с 154,1 при 1 случае госпитализации до 113,7 при 25 случаях госпитализации. При росте среднего числа госпитализированных с острым инфарктом миокарда минуя приемное отделение снижается среднее ожидаемое количество умерших по области с 63,7 при 1 случае госпитализации до 40,5 при 25 случаях госпитализации. Необходимо отметить, что увеличение среднего числа госпитализированных, которым проведена тромболитическая терапия, приводит к снижению среднего ожидаемого количества умерших пациентов по области с 35,4 при 1 случае применения процедуры до 0,0 при 25 случаях лечения соответственно. Рост среднего числа переведенных в РСЦ для проведения экстренной коронарнопластики снижает среднее ожидаемое количество умерших пациентов по области с 37,1 при 1 случае применения процедуры до 0,0 при 21 случае применения процедуры. Максимальное снижение среднеожидаемых случаев смерти от ОКС до нуля регистрировалось при экстренной коронарнопластики и тромболитической терапии. Минимальное снижение среднеожидаемых случаев смерти от ОКС наблюдалось при госпитализации с острым коронарным синдромом в первые 12 часов и острым инфарктом миокарда, минуя приемное отделение.

Заключение

Программно-целевое планирование при решении важнейших проблем в охране здоровья населения является эффективным инструментом использования ресурсов системы здравоохранения на региональном уровне. Сосредоточение усилий системы здравоохранения на повышении доступности клинико-организационных технологий для пациентов позволит достичь выполнения ожидаемых результатов по программе «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232–45. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551–67. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics–2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
4. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний». *Российский кардиологический журнал*. 2012;5 6–11. [Shal'nova SA, Konradi AO, Karpov YuA, Kontsevaya AV, Deev AD, Kapustina AV, Khudyakov MB, Shlyakhto EV, Boytsov SA. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of Cardiovascular Diseases". *Russian Journal of Cardiology*. 2012;5:6–11 (In Russ.).]
5. Самородская И.В., Бубнова М.Г., Акулова О.А., Матвеева И.Ф. Смертность от острых форм ишемической болезни сердца у мужчин и женщин в Российской Федерации в 2015 и 2019 годах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3273. [Samorodskaya IV, Bubnova MG, Akulova OA, Matveeva IF. Mortality from acute forms of coronary heart disease in men and women in the Russian Federation in 2015 and 2019. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3273 (In Russ.).] doi:10.15829/1728-8800-2022-3273
6. Кириллов В.В. Догоспитальная летальность пациентов с ишемической болезнью сердца при острых коронарных синдромах. *Доктор.Ру*. 2016;2(119):27–33. [Kirillov VV. Prehospital mortality of patients with coronary heart disease in acute coronary syndromes. *Doctor.Ru*. 2016;2(119):27–33 (In Russ.).]
7. Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Андреев Е.М., Зарат'янц О.В., Барбараш О.Л. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):53–9. [Boytsov SA, Samorodskaya IV, Nikulina NN, Yakushin SS, Andreev EM, Zarat'yants OV, Barbarash OL. Comparative analysis of population mortality from acute forms of coronary heart disease over a fifteen-year period in the Russian Federation and the USA and factors influencing its formation. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(9):53–9 (In Russ.).] doi: 10.17116/terarkh201789953-59
8. Богачев Р.С., Михайлова Л.В., Щербанев К.Г., Юнусова Ф.Г. Динамика смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации, Северо-западном федеральном округе и Калининградской области за 10-летний период с 2012 по 2021 г. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2023;69(2):1. [Bogachev RS, Mikhaylova LV, Shcherbanev KG, Yunusova FG. Dynamics of mortality from myocardial infarction in the Russian Federation, the Northwestern Federal District and the Kaliningrad Region over a 10-year period, from 2012 to 2021. *Social Aspects of Population Health*. 2023; 69(2): 1 (In Russ.).] doi: 10.21045/2071-5021-2023-69-2-1

9. Герасимов Ф.В., Степанова Н.В. Анализ летальности при остром коронарном синдроме по показателям отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 регионального сосудистого центра № 1 РБ № 2 – ЦЭМП. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. 2021;1(22):52–6. [Gerasimov FV, Stepanova NV. Analysis of mortality in acute coronary syndrome according to the indicators of the intensive care unit No. 2 of the regional vascular center No. 1 RB No. 2 – СЕМР. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2021;1(22):52–6 (In Russ.)].
10. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012;4 (10):10–24. [Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, Avksent'eva MV, Omel'yanovskiy VV. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2012;4(10):10–24. (In Russ.)].
11. Скопец И.С., Везикова Н.Н., Марусенко И.М., Малыгин А.Н. Острый коронарный синдром: комплексный взгляд на проблему, значение госпитального и амбулаторного этапов лечения пациентов. *Архивъ внутренней медицины*. 2012;3(5):58–64. [Skopets IS, Vezikova NN, Marusenko IM, Malygin AN. Acute coronary syndrome: a comprehensive view of the problem, the importance of the hospital and outpatient stages of patient treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2012;3(5):58–64 (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-3-58-64
12. Арсеничева О.В. Факторы риска госпитальной летальности при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST, осложненном кардиогенным шоком. *Архивъ внутренней медицины*. 2021;11(4):264–70. [Arsenicheva OV. Risk factors for hospital mortality in acute coronary syndrome with ST segment elevation complicated by cardiogenic shock. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(4):264–70 (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-264-270
13. Артамонова Г.В., Херасков В.Ю., Григорьев Е.В., Куш О.В., Крючков Д.В., Барбараш Л.С. Пути снижения госпитальной летальности у пациентов с кардиогенным шоком при остром коронарном синдроме. *Общая реаниматология*. 2013;9(2):23–8. [Artamonova GV, Kheraskov VYu, Grigor'ev EV, Kushch OV, Kryuchkov DV, Barbarash LS. Ways to reduce hospital mortality in patients with cardiogenic shock in acute coronary syndrome. *General Reanimatology*. 2013;9(2):23–8 (In Russ.)]. doi: 10.15360/1813-9779-2013-2-23

УДК 616.98:578.828.6]-036.22:343.82
DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-91-96



Эпидемиология ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы

М.Е. Вострокнутов¹, С.А. Стерликов², Е.В. Дюжева¹, С.Б. Пономарёв¹

¹ Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний, Москва, Россия

² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Россия

Цель: оценить медико-статистические показатели состояния здоровья лиц с болезнью, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), из числа подозреваемых, обвиняемых, осужденных, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы (УИС), и разработать предложения по совершенствованию работы в сфере противодействия распространению ВИЧ-инфекции. **Материалы и методы.** Для анализа структуры и динамики заболеваемости и смертности от ВИЧ-инфекции в учреждениях УИС за период 2014–2022 гг. использованы данные официальных форм ведомственного статистического наблюдения. Расчеты проведены с применением пакетов прикладных программ MS Excel и программной среды R версии 3.6.2. **Результаты.** Пиковые значения заболеваемости ВИЧ в УИС наблюдались в 2015 году, после чего вплоть до 2020 года эти показатели снижались. Смертность от ВИЧ с 2014 года снизилась на 52,1% и составила 84,6 на 100 тыс. человек в 2022 году. Летальность лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), с 2014 года снизилась на 61,5%. Эта динамика формирует убывающий тренд с 2015 года. Охват антиретровирусной терапией данной группы пациентов достиг максимального значения – 94,5% – в 2022 году. **Заключение.** Тренды заболеваемости и смертности от ВИЧ-инфекции за исследуемый период имеют нисходящий характер, а охват антиретровирусной терапией в 2022 году достиг исторического максимума. Это, однако, не исключает низкой приверженности пациентов к лечению, что свидетельствует о необходимости разработки новых методов санитарно-просветительской и лечебно-профилактической работы в учреждениях уголовно-исполнительной системы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, уголовно-исполнительная система

Поступила в редакцию: 27.02.2024. Получена после доработки: 13.03.2024, 15.03.2024.

Принята к публикации: 30.05.2024

Для цитирования: Вострокнутов М.Е., Стерликов С.А., Дюжева Е.В., Пономарёв С.Б. Эпидемиология ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:91–96. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-91-96

Для корреспонденции: Вострокнутов Михаил Евгеньевич – канд. мед. наук, майор внутренней службы, старший научный сотрудник филиала (г. Ижевск) ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний Российской Федерации» (119991, Москва, ГСП-1, Житная ул., 14); ORCID: 0000-0002-0973-9640; e-mail: 89128762926@yandex.ru

Epidemiology of HIV infection in penal system institutions

M.E. Vostroknutov¹, S.A. Sterlikov², E.V. Dyuzheva¹, S.B. Ponomarev¹

¹ Federal State Institution Research Institute of the Federal Penitentiary Service of Russia, Moscow, Russia

² Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization, Moscow, Russia

Aim. To assess the medical and statistical indicators of the health status of persons with the disease caused by the human immunodeficiency virus (HIV), among suspects, accused, and convicts held in institutions of the penal system. To develop proposals for improving work in the field of countering the spread of HIV infections. **Materials and methods.** The structure and dynamics of morbidity and mortality from HIV infection in penal institutions from 2014 to 2022 was analyzed using official statistical data. Calculations were carried out using MS Excel application packages and the R software environment version 3.6.2. **Results.** The peak HIV incidence in penal system institutions was recorded in 2015, followed by its gradual decrease by 2020. HIV mortality decreased by 52.1% since 2014, amounting to 84.6 per 100,000 people in 2022. The mortality rate of people living with HIV (PLHIV) decreased by 61.5% in 2014. This dynamics showed a decreasing trend starting from 2015. The antiretroviral therapy coverage in this group of patients reached a maximum value of 94.5% by 2022. **Conclusions.** The HIV mortality and mortality rates during the study period show a downward trend. The antiretroviral therapy coverage in 2022 reached a historic maximum. However, this does not exclude the low adherence of patients to treatment, which indicates the need to develop new methods of sanitary education and therapeutic and preventive work in penal system institutions.

Keywords: HIV infection, penal system

Received 27 February 2024; Revised 13, 15 March 2024; Accepted 30 May 2024

For citation: Vostroknutov M.E., Sterlikov S.A., Dyuzheva E.V., Ponomarev S.B. Epidemiology of HIV infection in penal system institutions. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:91–96. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-91-96

Corresponding author: Mikhail E. Vostroknutov, Cand. Sci. (Med.), Major of Internal Service, Senior Researcher at the branch (Izhevsk) of the Scientific Research Institute of the Federal Penitentiary Service of the Russian Federation (14 Zhitnaya str., GSP-1, Moscow, 119991, Russia); ORCID: 0000-0002-0973-9640; e-mail: 89128762926@yandex.ru

Стремительное распространение ВИЧ-инфекции в российском социуме началось в 1988 году. В 2018–2019 гг. отмечается стабилизация этих показателей, а с 2020 года – их стабильное снижение [1]. Однако Россия по-прежнему входит в число лидеров по темпам распространения ВИЧ-инфекции. По данным государственного доклада Роспотребнадзора, распространение в Российской Федерации хронических инфекционных заболеваний наносит существенный урон демографическому, социальному и экономическому развитию страны. Так, общий объем прямых медицинских расходов федерального бюджета и бюджетов субъектов Российской Федерации на реализацию мер по противодействию распространению ВИЧ-инфекции вырос в 2022 году до 76,8 млрд руб. В 2022 году в связи с расширением охвата лечением значительно увеличились расходы на закупки антиретровирусных препаратов (АРТ) (на 34,1% по сравнению с 2021 годом), они составили 42,5 млрд руб. Экономическое бремя ВИЧ-инфекции в 2022 году в Российской Федерации оценено в 262,5 млрд руб. [2].

Риск развития туберкулеза (ТБ) у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в 50–113 раз, а у больных СПИДом – в 170 раз выше, чем у неинфицированных лиц. Ввиду этого ЛЖВ являют собой своеобразный резервуар для кумуляции и дальнейшего распространения ТБ [3]. При этом отмечается высокий уровень смертности среди пациентов при сочетании ТБ и ВИЧ-инфекции.

Распространение наркомании привело к изменению медико-социальной структуры контингента лиц, отбывающих наказание в учреждениях уголовно-исполнительной системы (УИС). Констатируется, что показатели заболеваемости и смертности от ВИЧ-инфекции в пенитенциарных учреждениях выше аналогичных показателей в медицинских организациях государственной системы здравоохранения. Проблема распространенности социально значимых заболеваний в учреждениях УИС во многом обусловлена тем, что сюда поступают преимущественно социально дезадаптированные граждане с низкой приверженностью к здоровому образу жизни [4].

Реализация в практическом пенитенциарном здравоохранении комплекса лечебно-диагностических и санитарно-профилактических мероприятий, направленных на снижение бремени ВИЧ-инфекции в структуре заболеваемости и смертности подозреваемых, обвиняемых, осужденных, позволит улучшить состояние здоровья пациентов и снизить риск распространения инфекционных заболеваний. В связи с этим оценка эпидемической ситуации и трендов ее развития представляет существенный интерес в целях разработки и планирования дальнейших мероприятий по противодействию распространению ВИЧ-инфекции и инфекционной безопасности в УИС.

Целью исследования является оценка динамики медико-статистических показателей по ВИЧ-инфекции среди лиц, содержащихся в учреждениях

УИС, и разработка предложений по совершенствованию работы в сфере противодействия распространению ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

С целью анализа эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в пенитенциарных учреждениях России анализировали сведения форм федерального (№ 61 – Сведения о ВИЧ-инфекции; далее – ф. 61) и ведомственного (№ ФСИН-6 «Сведения о социальнозначимых заболеваниях у лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы и отдельных показателях деятельности медицинской службы» – далее ф. ФСИН-6) статистического наблюдения. Число вновь арестованных в 2006 и 2007 гг. было получено по данным [5], 2008 и 2009 гг. – по данным [6], в более поздние периоды – по данным ф. ФСИН-6.

Методики расчета показателей заболеваемости ВИЧ в учреждениях УИС, доли впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией, смертности от ВИЧ-инфекции в УИС, доли умерших от ВИЧ-инфекции среди умерших от любых причин и летальности контингентов ЛЖВ приведены нами ранее [7].

Показатель заболеваемости ВИЧ в следственных изоляторах (СИЗО) рассчитывали как отношение числа пациентов с ВИЧ, выявленных в отчетном периоде в СИЗО, к числу вновь арестованных – на 100 тыс. человек. Показатель заболеваемости ВИЧ в учреждениях исполнения наказания осужденных к лишению свободы (ИУ) рассчитывали как отношение числа пациентов с ВИЧ, выявленных в отчетном периоде в ИУ, к среднесписочной численности осужденных в ИУ – на 100 тыс. человек.

Структура летальности ЛЖВ среди лиц с различными ВИЧ-ассоциированными заболеваниями и состояниями в учреждениях ФСИН России рассчитывали по данным форм № 61 (в разрезе по территориальным органам ФСИН России) и т. 2000 как отношение числа летальных исходов у пациента с соответствующим проявлением болезни, вызванной ВИЧ (гр. 16), к числу лиц с соответствующим проявлением болезни, вызванной ВИЧ, находившихся на диспансерном наблюдении, выраженное в % (гр. 6).

Охват ЛЖВ АРТ рассчитывали по данным ф. ФСИН-6 как отношение численности больных ВИЧ-инфекцией, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию к численности больных с ВИЧ-инфекцией, умноженное на 100%.

В ходе статистической обработки данных рассчитывали экстенсивные и интенсивные показатели, их 95% доверительные интервалы (95% ДИ), рассчитанные методом Фишера, вероятность статистической ошибки первого рода (p). Обработку информации проводили в среде MS Excel, а также с использованием пакета R версии 3.6.2 (2019-12-12) – «Dark and Stormy Night».

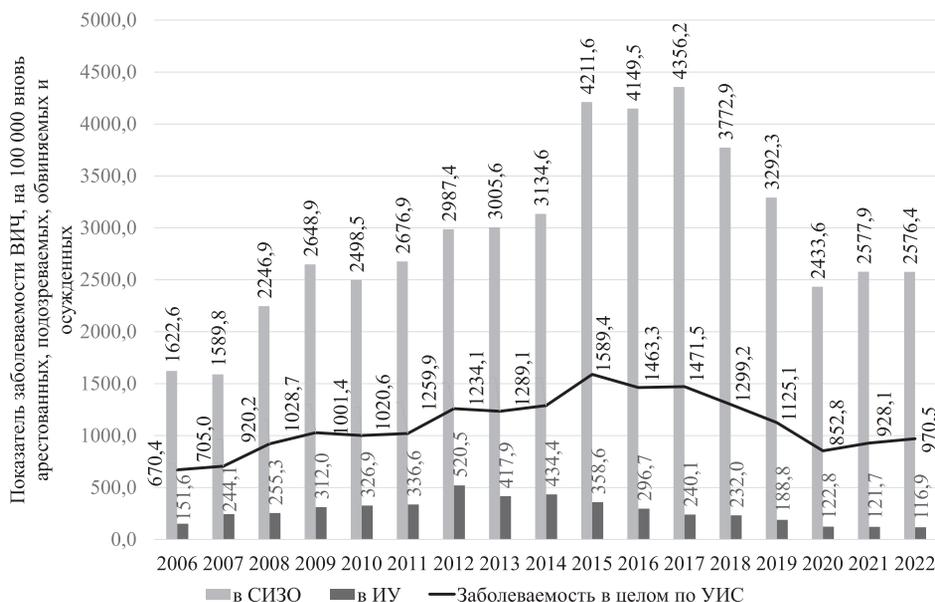


Рис. 1. Динамика показателя заболеваемости ВИЧ, в том числе в СИЗО, ИУ и в целом по УИС в 2006–2022 гг. (ф. ФСИН-6 (1-МЕД)).

Результаты исследования

Проведенный анализ статистических данных показал, что с 2014 года заболеваемость ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН России снизилась на 24,7%, а за период 2020–2022 гг. отмечается стабилизация этих показателей. Пиковое значение заболеваемости ВИЧ в УИС было пройдено в 2015 году, после чего вплоть до 2020 года показатель снижался. При этом его убыль в 2016–2017 гг. обусловлена преимущественно снижением доли пациентов с ВИЧ, содержащихся в ИУ. В СИЗО максимальное значение показателя пришлось на 2017 год с последующим его снижением до 2020 года и периодом стабилизации уровня заболеваемости на достаточно высоком уровне в 2021–2022 гг.

в сравнении с ИУ УИС (в 2022 году – 116,9 на 100 тыс. человек) и общероссийским показателем (в 2022 году – 38,2 на 100 тыс. человек) (рис. 1).

В 2022 году показатель заболеваемости по УИС вырос, но этот рост был обусловлен увеличением впервые выявленных ЛЖВ в СИЗО (в 2022 году – 91,5%), где показатель заболеваемости изменялся статистически малозначимо ($p = 0,96$) и ИУ (где он также изменялся статистически малозначимо; $p = 0,86$) (рис. 2).

Снижение доли ЛЖВ, выявленных в ИУ, начавшееся с 2013 года, происходит непрерывно в течение последних 10 лет (рис. 2).

Смертность от болезни, вызванной ВИЧ, и ее доля в общем числе умерших в пенитенциарных учреждениях представлены на рис. 3. Смертность от ВИЧ с 2014

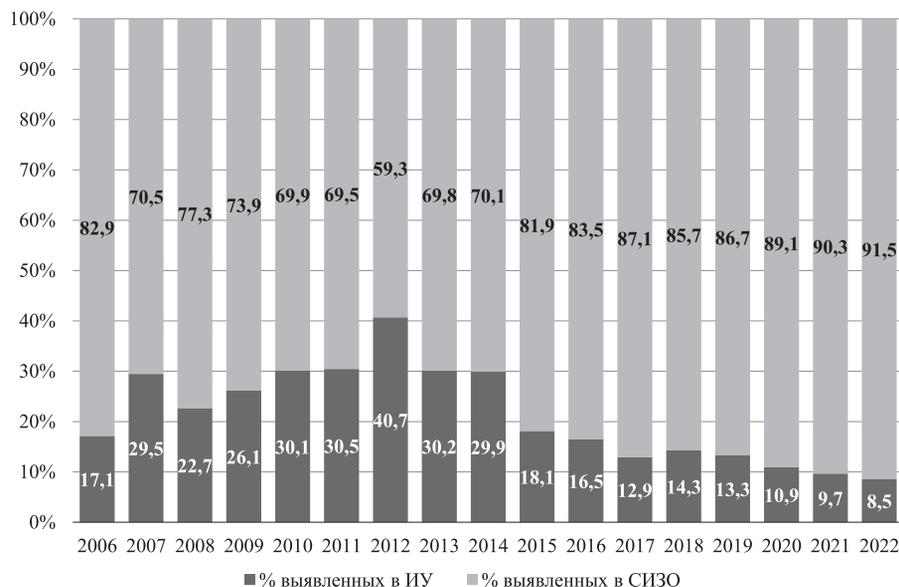


Рис. 2. Доля ЛЖВ, впервые выявленных в ИУ и СИЗО в 2006–2022 гг., ф. ФСИН-6 (1-МЕД).

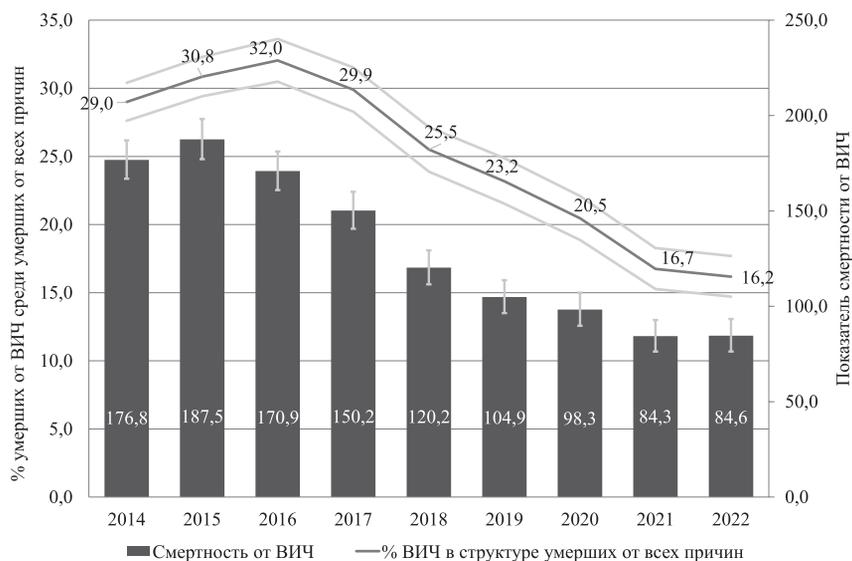


Рис. 3. Смертность от болезни, вызванной ВИЧ (на 100 тыс. чел.), и доля умерших от ВИЧ в общем числе умерших от всех причин в учреждениях ФСИН России (%) в 2014–2022 гг. (по данным ф. ФСИН-6).

снизилась на 52,1%, составив 84,6 на 100 тыс. человек в 2022 году. При этом темпы убыли смертности от ВИЧ выше, чем снижение показателя от всех причин.

Вертикальными отрезками показаны границы 95% ДИ для смертности, серыми линиями – для доли умерших от ВИЧ в общем числе умерших от всех причин.

Дальнейший анализ показал, что летальность ЛЖВ с 2014 года снизилась на 61,5%, динамика летальности ЛЖВ в аспекте убыли показателя опередила снижение смертности, сформировав убывающий тренд с 2015 года (рис. 4).

Изучение структуры летальности от ВИЧ-ассоциированных заболеваний свидетельствует, что наиболее высокая летальность отмечается у больных лимфомами и пневмоцистной пневмонией, хотя общее число этих пациентов невелико. Достаточно высокая летальность у ЛЖВ отмечалась и от других злокачественных новообразований. Значимым предвестником возможного летального исхода было выявление

кандидоза и ТБ. Роль остальных заболеваний по данным статистического наблюдения оценить сложно, поскольку данные состояния были обусловлены единичными случаями и роль случайности при оценке летальности была слишком велика (рис. 5).

На рис. 6 представлена оценка динамики показателей заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции на фоне охвата АРТ. Оценка показателя распространенности ВИЧ свидетельствует, что с 2014 года показатель увеличился на 15,9%, а начал снижаться только к 2020 году, тогда как заболеваемость убывает с 2015-го. В исследуемой среднемноголетней динамике охват АРТ к 2022 году достиг максимального значения – 94,5%.

Обсуждение полученных результатов

Анализ эпидемиологии ВИЧ-инфекции показал, что за исследуемый период 2014–2022 гг. достигнуты существенные результаты в сфере противодействия

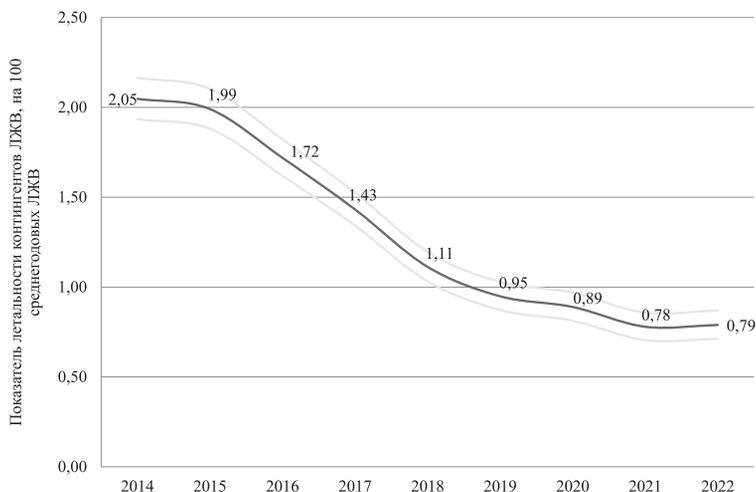


Рис. 4. Динамика показателя летальности ЛЖВ от всех причин в учреждениях ФСИН России, 2014–2022 гг. (ф. ФСИН-6). Серыми линиями показаны границы 95%ДИ.

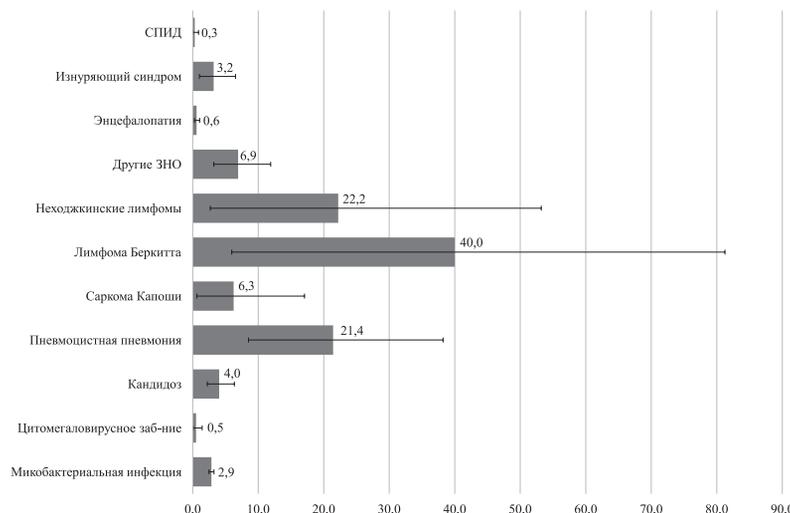


Рис. 5. Летальность ЛЖВ с различными ВИЧ-ассоциированными заболеваниями и состояниями в учреждениях ФСИН России, на 100 ЛЖВ, состоящих на диспансерном наблюдении в течение года в 2022 г., ф. 61 (разрез ФСИН).

распространению ВИЧ-инфекции: тренды показателей заболеваемости, летальности и смертности от ВИЧ-инфекции имеют нисходящий характер (убыль показателей составляет 24,7%, 61,5%, 52,1% соответственно) на фоне увеличения охвата АРТ более чем в 4 раза.

Снижение доли ЛЖВ, выявленных в ИУ с 2013 года, во многом обусловлено успешностью профилактики факторов риска ВИЧ, а также улучшением охвата тестированием на ВИЧ при доставлении подозреваемых, обвиняемых, осужденных в СИЗО.

Кроме того, в учреждениях УИС темпы убыли смертности от ВИЧ выше, чем темп убыли показателя от всех причин. В связи с этим бремя ВИЧ-инфекции в структуре причин смерти снижалось. Повышение доли умерших от ВИЧ в структуре смертности от всех причин в 2016 году на фоне снижения показателя смертности от болезни, вызванной ВИЧ, до 170,9 на 100 тыс. человек связано с изданием информационного письма Минздрава России, разъясняющего

порядок кодирования причин смерти у пациентов с ВИЧ (где регламентировано, что болезнь, вызванная ВИЧ (рубрики В20–В24), может быть выбрана в качестве первоначальной причины смерти при сочетанных инфекциях и злокачественных новообразованиях, развившихся как проявления ВИЧ-инфекции [8].

В 2015 году снижение летальности ЛЖВ произошло на фоне повышении смертности от ВИЧ до 187,5 на 100 тыс. человек, что также может быть обусловлено изменением правил кодирования причин смерти. В дальнейшем регистрируется стабилизация уровня исследуемых показателей за период 2021–2022 годов. Это свидетельствует о необходимости разработки новых методов лечебно-профилактического воздействия на популяцию ЛЖВ с целью достижения убыли показателей смертности и летальности.

Снижение распространенности ВИЧ с 2020 года на фоне снижения заболеваемости уже с 2015 года связано с большей инерционностью показателя

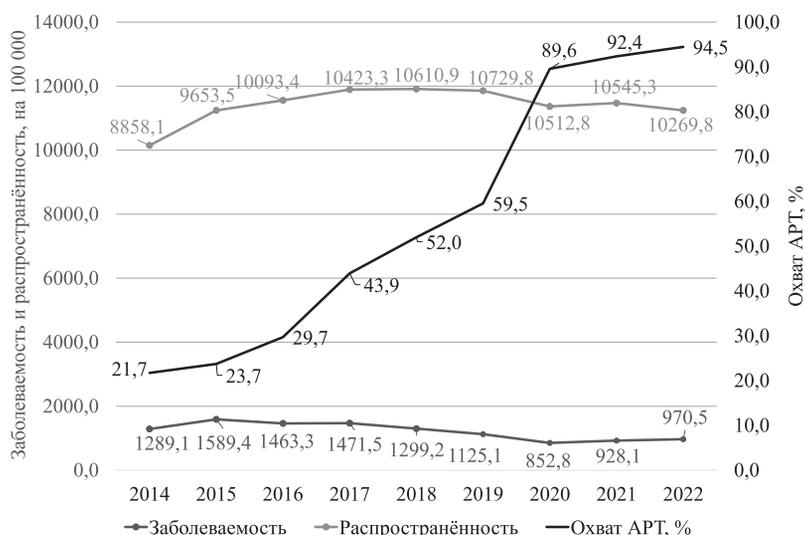


Рис. 6. Показатель распространенности ВИЧ в УИС в 2014–2022 гг. и охват ЛЖВ АРТ. Для сравнения приведен показатель заболеваемости ВИЧ. Ф. № ФСИН-6.

распространенности: впервые выявленные ЛЖВ живут достаточно долго (даже без приема АРТ они могут жить более 10 лет). Кроме этого, снижение распространенности ВИЧ лишь в 2020 году может быть обусловлено более высокой летальностью ЛЖВ в ходе пандемии COVID-19 [9, 10]. Несмотря на достижение охвата АРТ к 2022 году максимального значения 94,5%, наш практический опыт показывает, что это не всегда сопровождается соответствием АРТ рекомендованным схемам и необходимой степенью приверженности пациентов к лечению.

Заключение

Особенности динамики показателей, их стабилизация в течение последних лет свидетельствуют о необходимости совершенствования деятельности в сфере противодействия распространению ВИЧ-инфекции в учреждениях УИС. Среди мероприятий обеспечения инфекционной безопасности представляется актуальным разработка концепции инфекционной безопасности в учреждениях УИС на период до 2030 года; формирование ежегодных ведомственных планов по снижению смертности от ВИЧ-инфекции в учреждениях УИС; разработка и внедрение в практическую деятельность инфекционистов и эпидемиологов автоматизированных комплексов поддержки принятия врачебных решений в рамках информатизации пенитенциарного здравоохранения. В план обследования ВИЧ-инфицированных необходимо включить мероприятия по диагностике и превентивному лечению пациентов с латентной ТБ-инфекцией, усилить внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности на соответствие рекомендованной терапии и осуществлять мероприятия по повышению приверженности пациентов к лечению.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ССА, ВМЕ
Сбор и обработка материала – ВМЕ, ССА, ДЕВ.
Статистическая обработка – ВМЕ, ССА, ДЕВ.
Написание текста – ВМЕ, ССА, ДЕВ, ПСБ
Редактирование – ДЕВ, ПСБ

Литература / References

- Куликова И.Б., Паролина Л.Е., Тестов В.В., Стерликов С.А., Бурьхин В.С. Мониторинг эпидемической ситуации как основа повышения качества оказания медицинской помощи при социально значимых инфекционных заболеваниях в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2022; 12:6–14. [Kulikova IB, Parolina LE, Testov VV, Sterlikov SA, Burykhin VS. Epidemic situation monitoring as a basis for improving the quality of medical care for socially important infectious diseases in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;12:6–14 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-12-6-14
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. 368 p. (In Russ.)].
- Аверьянова Е.Л., Горохов М.М., Пономарев С.Б., Пономарева А.С. Проблемы информационного мониторинга социально значимых заболеваний (на примере ВИЧ-инфекции в уголовно-исполнительной системе). Псков: ООО Печатный Двор «Стерх», 2016. 116 с. [Averyanova EL, Gorohov MM, Ponomarev SB, Ponomareva AS. Problems of information monitoring of socially important diseases (on the example of HIV infection in the penal system). Pskov: LLC Printing Yard Sterkh, 2016. 116 p. (In Russ.)].
- Коломиец В.М., Белоконова Л.В., Корнеева С.И., Стерликов С.А. Туберкулез в пенитенциарных учреждениях России: этапы и эффективность решения проблем. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(3):57–64. [Kolomiets VM, Belokonova LV, Korneeva SI, Sterlikov SA. Tuberculosis in the Russian penitentiary institutions: stages and efficacy of resolution of problems. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(3):57–64 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-3-57-64
- Караваев И.В. К вопросу о Рекомендации Совета Европы «Правила применения содержания под стражей, условия при которых они применяются, и обеспечение гарантий от злоупотребления». *Человек: преступление и наказание*. 2008;2:22–4. [Karavaev IV. On the Recommendation of the Council of Europe “Rules for the use of detention, the conditions under which they are applied, and ensuring guarantees against abuse”. *Man: Crime and Punishment*. 2008;2:22–4 (In Russ.)].
- Панарин Д.А., Литвинюк Р.Е. Основные направления деятельности СИЗО в условиях реформирования УИС. *Уголовно-исполнительное право*. 2010;(1):7–10. [Panarin DA, Litvinyuk RE. The main activities of the pre-trial detention center in the context of the reform of the penal system. *Penal Law*. 2010; (1):7–10 (In Russ.)].
- Пономарев С.Б., Стерликов С.А., Михайлов А.Ю. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в пенитенциарной системе Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):39–45. [Ponomarev SB, Sterlikov SA, Mikhailov AY. The epidemic situation of HIV infection in the penitentiary system of the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022; 100(3):39–45 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-39-45
- Письмо Минздрава России от 25 марта 2016 № 13-2/2-74. [Pis'mo Minzdrava Rossii ot 25 marta 2016 No. 13-2/2-74 (In Russ.)].
- Жумабеков Е.Х., Дмитровский А.М., Оспанбекова Н.Л., Нуркеримова А.К., Ахметова А.У. Факторы риска летальных исходов COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2022;77:28–32. [Zhumabekov EH, Dmitrovsky AM, Ospanbekova NL, Nurkerimova AK, Akhmetova AU. Risk factors for COVID-19 deaths against HIV infection. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2022;77:28–32 (In Russ.)].
- Серебрякова С.Л., Боева Е.В., Мойса М.А., Дырул С.И., Огурцова С.В., Леонова О.Н., Ковеленов А.Ю. Факторы, определяющие необходимость персонализированного подхода к пациентам с ВИЧ-инфекцией в период пандемии COVID-19. *ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии*. 2022;14(3):24–34. [Serebryakova SL, Boeva EV, Moisa MA, Dyryul SI, Ogurtsova SV, Leonova ON, Kovelenov AY. Factors determining the need for a personalized approach to patients with HIV infection during the COVID-19 pandemic. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022;14(3):24–34 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2022-14-3-24-34
- Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):46–58. [Slogotskaya LV, Sinitsyn MV, Kudlay DA. The possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(11):46–58 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58

УДК 616.74-002.1-031.13-02:[616.98:578.834.1]

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-97-100



COVID-19-индуцированный паранеопластический полидерматомиозит, серопозитивный по антителам к *Brucella spp*

А.О. Михайлов^{1,3}, Е.В. Маркелова^{2,3}, С.А. Сокотун^{1,3}, А.И. Симакова^{1,3}, Е.С. Кудряшова³, К.А. Дмитренко^{3,4}, Е.А. Талызина³, О.В. Гафарова⁴

¹ Краевая клиническая больница №2, Владивосток, Россия

² Профессорская клиника Юцковских, Владивосток, Россия

³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

⁴ Краевая клиническая инфекционная больница, Владивосток, Россия

Представлен клинический случай дебюта паранеопластического полидерматомиозита на фоне новой коронавирусной инфекции у пациентки с обострением параноидной шизофрении. При манифестации паранеопластического синдрома дифференциальная диагностика проводилась между локомоторной первично-латентной формой бруцеллеза, трихинеллезом, полидерматомиозитом и стероидной миопатией. Учитывая эпидемиологический анамнез и проживание пациентки в сельской местности, в первую очередь исключалась инфекционная этиология заболевания, а также аутоиммунная патология с вовлечением мышц и кожи. При лабораторно-инструментальном исследовании получены ложноположительные результаты IgM к возбудителю бруцеллеза. Установление окончательного клинического диагноза осложнялось наличием фонового заболевания, требующего постоянного приема нейролептиков, отсутствием контроля базисной фармакотерапии.

Ключевые слова: COVID-19-индуцированный паранеопластический полидерматомиозит, паранеопластический синдром, новая коронавирусная инфекция

Поступила в редакцию: 06.05.2024. Получена после доработки: 26.05.2024, 30.05.2024, 05.06.2024.

Принята к публикации: 18.06.2024

Для цитирования: Михайлов А.О., Маркелова Е.В., Сокотун С.А., Симакова А.И., Кудряшова Е.С., Дмитренко К.А., Талызина Е.А., Гафарова О.В. COVID-19-индуцированный паранеопластический полидерматомиозит, серопозитивный по антителам к *Brucella spp*. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;3:97–100. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-97-100

Для корреспонденции: Михайлов Александр Олегович – канд. мед. наук, врач-терапевт Краевой клинической больницы № 2; доцент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета (690105, Владивосток, ул. Русская, 55); ORCID: 0000-0002-2719-3629; mao1991@mail.ru

COVID-19-induced paraneoplastic polydermatomyositis seropositive for *Brucella spp* antibodies

A.O. Mikhailov^{1,3}, E.V. Markelova^{2,3}, S.A. Sokotun^{1,3}, A.I. Simakova^{1,3}, E.S. Kudryashova³, K.A. Dmitrenko^{3,4}, E.A. Talyzina³, O.V. Gafarova⁴

¹ Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia

² Yutskovsky Professorial Clinic, Vladivostok, Russia

³ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

⁴ Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vladivostok, Russia

Paraneoplastic syndromes, including paraneoplastic dermatoses, represent a pressing problem for dermatovenereologists, infectious disease specialists and therapists due to the necessity of having broad knowledge in related disciplines. Our article examines a clinical case of the onset of paraneoplastic polydermatomyositis against the background of a new coronavirus infection in a patient with exacerbation of paranoid schizophrenia. When paraneoplastic syndrome manifested itself in this clinical situation, a differential diagnostic search was carried out at the junction of several nosological units, such as the locomotor primary latent form of brucellosis, trichinosis, polydermatomyositis, and steroid myopathy. Taking into account the epidemiological history and the fact of the patient's residing in a rural area, it was first necessary to exclude the infectious nature of these manifestations, as well as autoimmune pathology involving muscles and skin. A wide range of laboratory and instrumental examination methods were carried out, including false-positive IgM results for the causative agent of brucellosis, which can be explained within the framework of paraneoplastic syndrome and the tumor's synthesis of biologically active substances. The results formed the basis for the entire clinical picture of the disease. Identification of the oncological process, which became possible with the appearance of pathognomonic clinical symptoms, made it possible to establish the histological picture of the disease and to launch treatment for this patient. In addition, the final clinical diagnosis was complicated by the presence of an underlying disease that required constant use of antipsychotics and the lack of control of the ongoing basic pharmacotherapy in the form of monitoring prolactin levels and assessing the general condition of the body systems.

Keywords: COVID-19 induced paraneoplastic polydermatomyositis, paraneoplastic syndrome, new coronavirus infection

Received 6 May 2024; Revised 26, 30 May, 5 June 2024; Accepted 18 June 2024

© Михайлов А.О., Маркелова Е.В., Сокотун С.А., Симакова А.И., Кудряшова Е.С., Дмитренко К.А., Талызина Е.А., Гафарова О.В., 2024

For citation: Mikhailov A.O., Markelova E.V., Sokotun S.A., Simakova A.I., Kudryashova E.S., Dmitrenko K.A., Talyzina E.A., Gafarova O.V. COVID-19 induced paraneoplastic polydermatomyositis seropositive for antibodies to *Brucella spp.* *Pacific Medical Journal.* 2024;3:97–100. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-97-100

Corresponding author: Aleksander O. Mikhailov – Ph.D., MD, general practitioner, Regional Clinical Hospital No. 2; Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University (55 Russkaya st., Vladivostok, 690105, Russia); ORCID: 0000-0002-2719-3629; maol1991@mail.ru

Современная система организации здравоохранения направлена на раннее выявление злокачественных образований, их предупреждение и активное лечение. Трудную диагностическую задачу представляют редкие формы паранеопластического синдрома с поражением различных органов и систем [1, 2]. В некоторых случаях паранеопластический синдром может быть единственным клиническим проявлением онкологического заболевания [3]. Эти проявления реализуются через выработку биологически активных веществ, которые вызывают иммунные реакции, удаленно от самой опухоли [4]. Новообразования могут синтезировать гормоны и их предшественников, цитокины, ферменты и антитела со схожей структурой к собственным [5].

Клинический случай

УВ июне 2023 года на прием обратилась пациентка К., 42 лет, жительница Приморского края, с жалобами на тревожность, высыпания на теле, сопровождающиеся кожным зудом, и слабость в мышцах.

Из анамнеза известно, что с 18 лет наблюдается по поводу параноидной шизофрении эпизодический тип со стабильным дефектом, с неполной ремиссией. Течение заболевания с периодическими обострениями и довольно длительными ремиссиями, в связи с чем постоянной антипсихотической терапии не принимает. Ухудшение психического состояния стало наблюдаться с началом пандемии COVID-19 – усилилась тревожность, появилась обсессивно-компульсивная симптоматика. 22.07.2022 г. заболевает COVID-19 (ИФА крови IgM положительно, IgG отрицательно от 22.07.2022 г., в динамике IgG положительно, титр 1:1800 от ноября 2022 года и 1:3600 от июня 2023 года). Консультирована врачом-психиатром, инфекционистом и назначена терапия: противовирусная, противовоспалительная и антипсихотическая. На фоне проводимой терапии на третий день болезни появились полиморфные высыпания на теле ярко-розового цвета (рис. 1). К терапии были добавлены сорбенты и антигистаминные препараты. Через 6 дней от начала лечения РНК SARS-CoV-2 в носоглоточных смывах не определялся, галлюцинозная симптоматика разрешилась, экзантема сохранялась и лишь уменьшалась интенсивность окраски элементов. Наряду с этим появлялись новые подсыпания на ранее интактных участках, отмечалось усиление интенсивности их окраски. В гемограмме патологических отклонений не отмечалось, в биохимических анализах повышение аспартатаминотрансферазы до 45 ЕД/л, снижение креатинина до 38 мкмоль/л, повышение С-реактивного белка (СРБ) до 6,1 мг/л, эозинофильного катионного белка до 75 ммоль/л, иммуноглобулин Е до 592 МЕ/мл, антитела IgG к SARS-CoV-2 в титре 1:3200, антитела IgM к SARS-CoV-2 в титре

1:1600. С ноября 2022 года стала отмечать появление мышечной слабости, преимущественно проксимальных отделов нижних конечностей, в дистальных и проксимальных отделах верхних конечностей. При появлении новых элементов сыпи мышечная слабость нарастала. Назначалась противоаллергическая терапия, которую непрерывно принимала в течение 10 месяцев в различных комбинациях – постоянно антигистаминный препарат + глюкокортикостероид. Отмечалась положительная динамика в виде уменьшения интенсивности окраски высыпаний, мышечная слабость не прогрессировала.

На момент первичного обращения пациентки (04.06.2023 г.) – состояние удовлетворительное, критична к своему состоянию и основному заболеванию. На коже тела полиморфные высыпания, представленные эритемой с четкими границами и фестончатыми краями, с множественными бляшками более интенсивного окраса внутри пораженного участка кожи, которые возвышаются над ее поверхностью (рис. 1).

Наблюдались также «разрежившиеся» элементы сыпи рядом с единичными «свежими» элементами, представленные папулами и пятнами, которые имели тенденцию к слиянию. По другим органам – без патологии. По результатам лабораторного обследования – в гемограмме – легкая анемия, тромбоцитоз, ускорение СОЭ. В биохимическом анализе крови отмечалось снижение креатинина до 35 мкмоль/л, железа сыворотки до 5,4 ммоль/л, повышение лактата до 2,5 ммоль/л, гамма-глутамилтранспептидазы до 162 ммоль/л, щелочной фосфатазы до 169 ммоль/л, СРБ 8 мг/л, ЛДГ 276 ед/л, при этом креатинфосфокиназа и креатинфосфокиназа-MB оставались в референсном диапазоне. Антитела IgG к SARS-CoV-2 в титре 1:3200, антитела IgM к SARS-CoV-2 не обнаружены. В ходе расспроса были выяснены следующие особенности анамнеза жизни: проживает в сельской местности, живет с матерью, мать – ветеринарный врач. Живут в частном доме, имеют собственное хозяйство, представленное лошадью, козами, свиньями, коровами, собаками, кошками. Не отрицает возможности приема в пищу непроверенного дикого мяса, тесно контактирует с животными ежедневно, периодически помогает маме по работе. Исходя из особенностей анамнеза жизни и клинической картины заболевания дифференциально-диагностический поиск проводился между локомоторной первично-латентной формой бруцеллеза, трихинеллезом, полидерматомиозитом и стероидной миопатией.

Осмотрена повторно 20.06.2023 г. – количество элементов сыпи на прежнем уровне, свежих подсыпаний нет. Однако болезненные узловые образования в толще мышц разрешились. По данным лабораторного обследования выявлен высокий титр антинуклеарного фактора (ANA, Нер-2) 1:640, обнаружены антитела к скелетным



Рис. 1. Эволюция морфологических элементов сыпи у пациентки К в процессе развития болезни и на фоне лечения: А – начало заболевания, элементы сыпи на коже левого бедра; Б – эволюция элементов сыпи через 10 дней; В – элементы сыпи на боковой поверхности правого бедра через месяц от момента появления сыпи; Г, Д – трансформация и распространение элементов сыпи с боковой поверхности бедра на заднюю поверхность; Е, Ж, З – элементы сыпи на предплечьях и спине спустя полгода от начала болезни; И, К, Л, М – разрешение сыпи спустя 1 месяц от начала химиотерапии.

мышцам, IgG в титре 1:20 (норма менее 1:20), обнаружены anti-Anisakis Ig G, anti-brucella IgM. По результату консультации требовалось дальнейшее обследование в целях верификации основного заболевания, объясняющего все клинические проявления. При повторном исследовании антител к бруцеллам IgG, IgM, IgA – не обнаружено. Аутоиммунные болезни соединительной ткани, печени исключены (иммуноблоты отрицательные). Пациентка консультирована врачом-ревматологом и неврологом, клиническая картина соответствовала полидерматомиозиту, однако лабораторного подтверждения данный диагноз не находил.

Состояние ухудшалось с 07.07.2023 г. – стала прогрессировать мышечная слабость, появились кровянистые выделения из половых путей, дискомфорт в левой половине шеи. При осмотре в левой надключичной области плотный умеренно болезненный увеличенный лимфоузел, при осмотре гинекологом – признаки ЗНО шейки матки, назначено дообследование. При осмотре на коже правого предплечья невус, который после травматизации увеличился в течении двух недель. Было выполнено иссечение образования и его гистологическое исследование. Гистологически в биоптате кожи – картина, соответствующая злокачественному лентиго или поверхностно-распространяющейся меланоме, рекомендовано иммуногистохимическое исследование, которое пациентка так и не сделала. В трепанобиоптате лимфоузла – метастаз ВПЧ-ассоциированного неороговевающего плоскоклеточного рака, вероятно рака шейки матки. В биоптате из образования шейки матки – плоскоклеточная

карцинома без ороговения, в стадии инвазивного роста. Уровень инвазии в доставленном материале до 4 мм (вся площадь объекта). При магниторезонансной и компьютерной томографии установлено злокачественное новообразование шейки матки без признаков распространения на структуры параметрия, лимфаденопатия наружных и внутренних паховых лимфоузлов, метастазы в лимфоузлы, спленомегалия. Начата радикальная химиотерапия на фоне которой кожные проявления полностью разрешились, исчезли мышечные симптомы.

Окончательный клинический диагноз: рак шейки матки IVB стадия (T4N1M1). Паранеопластический полидерматомиозит, серопозитивный по антителам к brucella.

Среди пациентов с шизофренией, большая часть которых получает базисную терапию нейролептиками, в части случаев удается достичь стойкой клинической ремиссии заболевания. По этой причине лечащим врачом может быть принято решение об отмене лекарственной терапии до очередного психотического эпизода. Зачастую пациенты могут самостоятельно прекращать прием препарата, находясь в ремиссии заболевания [7]. Нейролептики имеют большое количество побочных эффектов и в первую очередь гиперпролактинемия, которая рассматривается как фактор риска возникновения злокачественных новообразований [8]. Это подтверждается и эпидемиологическими исследованиями распространенности онкологических заболеваний среди пациентов с шизофренией, получающих антипсихотики [9]. На фоне лекарственной терапии могут также возникать аллергические реакции [10].

Данный клинический случай представляет интерес одновременным проявлением у пациентки новой коронавирусной инфекции, рецидива психотического эпизода, синдрома экзантемы и назначения нейролептиков. Учитывая широкую распространенность аллергодерматозов, возникающих на фоне психофармакотерапии, пациентка не получала должного обследования и внимания со стороны лечащего врача-психиатра и терапевта по месту жительства. И только появление дополнительной симптоматики в виде прогрессирующей мышечной слабости, появления фибромиозита, усиление интенсивности высыпаний и их распространение послужило поводом для углубленного обследования. Положительные результаты IgM к возбудителю бруцеллеза могут быть связаны с локомоторной формой кожно-мышечного синдрома. Выявленные антитела к скелетным мышцам и антинуклеарный фактор требуют настороженности в отношении иммунной природы этих изменений. Ложноположительный результат на бруцеллез можно объяснить в рамках паранеопластического синдрома и синтезом опухолью биологически активных веществ, которые оказывают радикальное влияние на клинической картину заболевания [11].

Заключение

Паранеопластический синдром – сложная дифференциально-диагностическая проблема, требует настороженности у лечащих врачей-психиатров в отношении контроля проводимой фармакотерапии, постоянного мониторинга уровня пролактина и состояния функциональных систем организма.

Конфликт интересов: авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция статьи – АОМ, ЕВМ

Сбор и обработка материала – АОМ, ЕВМ, ЕСК, КАД

Написание текста – АОМ, САС, ЕВМ, КАД

Редактирование – САС, АИС, ЕАТ, ОВГ, КАД

Литература / References

1. Сычева А.С., Вёрткин А.Л., Кебина А.Л. Онкологическая настороженность у пациентов на амбулаторном терапевти-

- ческом этапе. *Медицинский алфавит*. 2021;(7):41–5. [Sycheva AS, Vertkin AL, Kebina AL. Oncological alertness in patients at outpatient therapeutic stage. *Medical Alphabet*. 2021;(7):41–5 (In Russ.)]. doi:10.33667/2078-5631-2021-7-41-45
2. Чертоусова А.Е., Черникова И.В. Паранеопластические синдромы в неврологии. *Нервные болезни*. 2018;(1):32–8. [Chertousova AE, Chernikova IV. Paraneoplastic syndromes in neurology. *Nervnye Bolezni*. 2018;1:32–8 (In Russ.)]. doi:10.24411/2071-5315-2018-11995
3. Павлова В.Ю., Соколов С.В., Гайдай А.В. Паранеопластический синдром – прогностическая значимость. *Лечащий Врач*. 2020;(4):48. [Pavlova VYu, Sokolov SV, Gaidai AV. Paraneoplastic syndrome – prognostic significance. *Lechaschi Vrach*. 2020;(4):48 (In Russ.)]. doi:10.26295/OS.2020.47.23.008
4. Ma GM, Chow JS, Taylor GA. Review of paraneoplastic syndromes in children. *Pediatr Radiol*. 2019;49 (4):534–50. doi: 10.1007/s00247-019-04371-y
5. Didona D, Fania L, Didona B, Eming R, Hertl M, Di Zenzo G. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2178. doi: 10.3390/ijms21062178
6. Хрянин А.А., Стуров В.Г., Надеев А.П., Бочарова В.К. Дерматологические проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021;(2): 30–7. [Khryanin AA, Sturov VG, Nadeev AP, Bocharova VK. Dermatological manifestations of the new coronavirus infection COVID-19. *Thromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2021;(2):30–7. (In Russ.)].
7. Микиртичан Г.Л., Каурова Т.В., Очкур О.К. Комплаентность как медикосоциальная и этическая проблема педиатрии. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(6):5–10. [Mikirtichan GL, Kaurova TV, Ochkur OK. Compliance as a medical, social and ethical problem in pediatrics. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2012;11(6):5–10 (In Russ.)].
8. Падерина Д.З., Фрейдлин М.Б., Федоренко О.Ю., Стегний В.Н., Иванова С.А. Прогностическая модель риска развития гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии. *Медицинская генетика*. 2020;19(2):3–10. [Paderina DZ, Freidin MB, Fedorenko OYu, Stegny VN, Ivanova SA. Prognostic model of the risk of hyperprolactinemia in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy. *Medical Genetics*. 2020;19(2):3–10 (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2020.02.3-10
9. Zhuo C, Zhuang H, Gao X, Triplett PT. Lung cancer incidence in patients with schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019;215(6):704–11. doi: 10.1192/bjp.2019.23
10. Reddy B, Das S, B U. Olanzapine-induced photo-allergic reaction. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(8):807–8. doi: 10.1177/0004867418767558
11. De Santis G, Merico L, Zenzola A, Carbone A, Ciardo G. Paraneoplastic neurological syndrome associated with anti-amphiphysin antibodies misleded the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Belg*. 2022;122(1):241–3. doi: 10.1007/s13760-021-01837-5

ISSN 1609-1175



9 771609 117000

