



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ**

УНИВЕРСИТЕТ АКАДЕМИКА ВАГНЕРА

1915



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**6' 2024
ТОМ 41**

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 41

6'2024

16+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

«Пермский медицинский журнал» – рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 1923 году Медицинским обществом при Пермском университете. С 2001 года учредителями «Пермского медицинского журнала» являются Пермская государственная медицинская академия и Пермский научный центр РАМН и администрации Пермской области. С 2017 года – учредитель Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-12317 от 02.04.2002 г.).

В 2017 году журнал прошел перерегистрацию в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) (Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 70264 от 13.07.2017).

Издается при финансовой поддержке Министерства образования и науки Пермского края.

Входит в базу данных

Scopus, EBSCO, РИНЦ, BAK, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



Территория распространения:

Российская Федерация, зарубежные страны

Адрес учредителя, издателя и редакции:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Отв. секретарь – И.А. Булатова

Тел. (342) 217-19-38

Факс (342) 217-20-21

E-mail: permmedjournal@psma.ru

Web-site: <https://permmedjournal.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

О.В. ХЛЫНОВА, профессор, член-корр. РАН (Пермь)

Заместитель главного редактора –

Н.Б. Асташина, профессор (Пермь)

Ответственный секретарь –

И.А. БУЛАТОВА, профессор (Пермь)

Н.В. Исаева, профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения, мониторингу и качеству образовательной деятельности вуза (Пермь)

М.М. Падруль, профессор (Пермь)

В.А. Черешнев, профессор, академик РАН, президент Российского научного общества иммунологов (Екатеринбург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

О.Е. Бекжанова, профессор (Ташкент, Узбекистан)

Л.А. Балыкова, профессор, член-корр. РАН (Саранск)

К.А. Бердюгин, доцент (Екатеринбург)

И.В. Бухтияров, профессор, академик РАН (Москва)

А.В. Важенин, профессор, академик РАН (Челябинск)

Т.Н. Василькова, профессор (Тюмень)

Т.А. Гевондян, профессор (Ереван, Армения)

О.С. Гилева, профессор (Пермь)

А.Ж. Гильманов, профессор (Уфа)

Э.С. Горовиц, профессор (Пермь)

С.Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)

Н.М.-Н. Камилова, профессор (Баку, Азербайджан)

Ю.В. Каракулова, профессор (Пермь)

С.М. Карпов, профессор, член Президиума экспертов ассоциации по коморбидной неврологии (Ставрополь)

О.А. Кичерова, доцент (Тюмень)

Ж.Д. Кобалава, профессор, член-корр. РАН (Москва)

Н.А. Козиолова – профессор (Пермь)

С.А. Лихачев, профессор (Минск, Беларусь)

Н.Н. Малютина, профессор (Пермь)

Ю.Л. Мизерницкий – профессор, зам. председателя Совета по этике Минздрава России (Москва)

В.Ю. Мишланов, профессор, член-корр. РАН (Пермь)

А.А. Мусина, профессор (Астана, Казахстан)

А.А. Олина, профессор (Москва)

И.О. Походенько-Чудакова, профессор (Минск, Беларусь)

Н.А. Пулина, профессор (Пермь)

В.Е. Радзинский, профессор, член-корр. РАН (Москва)

Е.Н. Смирнова, профессор (Пермь)

Д.Ю. Соснин, профессор (Пермь)

Л.М. Фатхутдинова, профессор (Казань)

И.В. Фельдблюм, профессор (Пермь)

Е.Г. Фурман, профессор, член-корр. РАН (Пермь)

Т.П. Шевлюкова, профессор (Тюмень)

С.Г. Шулькина, доцент, профессор (Пермь)

Perm Medical Journal

ISSN 0136-1449

VOLUME 41

6'2024

16+

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFERRED JOURNAL

Founder:

Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher Education
“E.A. Vagner Perm State Medical University”
of the Ministry of Health of the Russian Federation

“Perm Medical Journal” is a peer-reviewed scientific and practical journal. It was founded in 1923 by Medical Society of Perm University. Since 2001, the founders of “Perm Medical Journal” are Perm State Academy of Medicine and Perm Research Centre of RAMS and Administration of Perm Region. Since 2017, the founder is Academician E.A. Vagner Perm State Medical University.

The journal is registered by the Ministry of the Russian Federation for Press, Television and Radio Broadcasting and Mass Communications (PI № 77-12317, 02.04.2002).

In 2017 the journal was re-registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Communications (Rospotrebnadzor) (Registration certificate of mass medium (PI № FS 77 – 70264, 13.07.2017).

Published with financial support from the Ministry of Education and science of the Perm region.

The journal is included in the following databases: Scopus, EBSCO, RSCI, VAK, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



Distribution territory:

Russian Federation, foreign countries

Founder, publisher and editorial office address:

26 Petropavlovskaya st., Perm 614990
Executive secretary – I.A. Bulatova
Tel. (342) 217-19-38
Fax (342) 217-20-21
E-mail: permmedjournal@psma.ru
Web-site: <https://permmedjournal.ru>

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief –

**O.V. Khlynova, Professor,
Corresponding Member of RAS (Perm)**

Deputy Editor-in-Chief –

N.B. Astashina, Professor (Perm)

Executive Secretary –

I.A. Bulatova, Professor (Perm)

N.V. Isaeva, Professor, Vice-rector for Regional Healthcare Development, Monitoring and Quality of Educational Activity of the University (Perm)
M.M. Padrul, Professor (Perm)
V.A. Chereshev, Professor, Academician of RAS, Head of Russian Scientific Society of Immunologists (Yekaterinburg)

EDITORIAL COUNCIL:

O.E. Bechzhanova, Professor (Tashkent, Uzbekistan)
L.A. Balykova, Professor, Corresponding Member of RAS (Saransk)
K.A. Berdyugin, Associate Professor (Yekaterinburg)
I.V. Bukhtiyarov, Professor, Academician of RAS, Director (Moscow)
A.V. Vazhenin, Professor, Academician of RAS (Chelyabinsk)
T.N. Vasilkova, Professor, Vice-rector for Educational and Methodological work (Tyumen)
T.A. Gevondyan, Professor (Yerevan, Republic of Armenia)
O.S. Gileva, Professor (Perm)
A.Zh. Gilmanov, Professor (Ufa)
E.S. Gorovitz, Professor (Perm)
S.E. Zholuduyov, Professor (Yekaterinburg)
N.M.-N. Kamilova, Professor (Baku, Azerbaijan)
Yu.V. Karakulova, Professor (Perm)
S.M. Karpov, Professor, member of Presidium of experts of the association of comorbid neurology (Stavropol)
O.A. Kicherova, Associate Professor (Tyumen)
Zh.D. Kobalava, Professor, Corresponding Member of RAS (Moscow)
N.A. Koziolova, Professor (Perm)
S.A. Lichachev, Professor (Minsk, Republic of Belarus)
N.N. Malyutina, Professor (Perm)
Yu.L. Mizernitsky, Professor, Deputy Chairman of Council on Ethics of the Ministry of Health of Russia (Moscow)
V.Yu. Mishlanov, Professor, Corresponding Member of RAS (Perm)
A.A. Musina, Professor (Astana, Kazakhstan)
A.A. Olina, Professor (Moscow)
I.O. Pokhodenko-Chudakova, Professor (Minsk, Republic of Belarus)
N.A. Pulina, Professor (Perm)
V.E. Radzinsky, Professor, Corresponding Member of RAS (Moscow)
E.N. Smirnova, Professor (Perm)
D.Yu. Sosnin, Professor (Perm)
L.M. Fatkhutdinova, Professor (Kazan)
I.V. Feldblyum, Professor (Perm)
E.G. Furman, Professor, Corresponding Member of RAS (Perm)
T.P. Shevlyukova, Professor (Tyumen)
S.G. Shulkina, Associate Professor, Professor (Perm)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Н.М. Сюзева, Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина, О.В. Масалкина*
СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ
НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ
- Я.В. Королева, Н.С. Тарбеева, Е.Н. Смирнова, Н.В. Селянина*
БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН
С ОСТЕОАРТРОЗОМ НА ФОНЕ ИЗБЫТОЧНОЙ
МАССЫ ТЕЛА И ГИПОТИРЕОЗА
- И.И. Бородулина, Ю.В. Каракулова*
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ВЕСТИБУЛЯР-
НЫМ И НЕВЕСТИБУЛЯРНЫМ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ
- О.П. Ковтун, О.М. Оленькова, А.В. Леонтьева*
КОАГУЛОПАТИЯ У ДЕТЕЙ С COVID-19:
ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПЕРИОДА БОЛЕЗНИ
И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ
- М.А. Киселев, Н.Б. Ретина, А.А. Никифоров, Л.В. Никифорова, М.Н. Дмитриева, А.М. Киселев*
ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ КИСТЫ ЯИЧНИКОВ:
ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА
- Д.А. Русанова, П.В. Ишмурзин*
ИЗМЕНЕНИЕ РАЗМЕРОВ ЗУБНЫХ ДУГ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ
РЕТЕНЦИОННОГО ПЕРИОДА ЛЕЧЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С АНОМАЛИЯМИ ПОЛОЖЕНИЯ
КЛЫКОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ
- А.С. Жирнова, О.М. Абрамзон, С.Н. Лященко*
ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ПИЩЕВОДА
ПОСЛЕ ТИРЕОИДЕКТОМИИ
- Л.А. Шпагина, Л.А. Паначева, Е.В. Золотухина, И.И. Новикова, Г.В. Кузнецова*
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДОВ ВЕРХНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ
В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- А.Р. Кондратьева, Е.А. Хазова, А.В. Лобанова, Ю.А. Сорокина, А.А. Мосина, О.В. Занозина*
СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ
ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-
ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

ORIGINAL STUDIES

- 5** *N.M. Syuzeva, N.A. Koziołova, A.I. Chernyavina, O.V. Masalkina*
THE CONDITION OF TARGET ORGANS IN PATIENTS
WITH HYPERTENSION AFTER NEW CORONAVIRUS
INFECTION
- 24** *Ya.V. Koroleva, N.S. Tarbeeva, E.N. Smirnova, N.V. Selyanina*
PAIN SYNDROME IN WOMEN WITH OSTEOARTHRITIS
AGAINST THE BACKGROUND OF OVERWEIGHT AND
HYPOTHYROIDISM
- 33** *I.I. Borodulina, Yu.V. Karakulova*
QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH VESTIBULAR
AND NON-VESTIBULAR DIZZINESS
- 43** *O.P. Kovtun, O.M. Olenkova, A.V. Leontieva*
COAGULOPATHY IN CHILDREN WITH COVID-19:
FEATURES OF THE ACUTE PERIOD OF THE DISEASE
AND LONG-TERM CONSEQUENCES
- 56** *M.A. Kiselev, N.B. Repina, A.A. Nikiforov, L.V. Nikiforova, M.N. Dmitrieva, A.M. Kiselev*
ENDOMETRIOID OVARIAN CYSTS: RISK FACTORS
FOR RECURRENCE
- 68** *D.A. Rusanova, P.V. Isbmurzin*
CHANGES IN THE SIZE OF DENTAL ARCHES
IN DIFFERENT VARIANTS OF THE COURSE OF THE
RETENTION PERIOD OF TREATMENT IN PATIENTS
WITH ANOMALIES IN THE MAXILLARY CANINES
POSITION
- 76** *A.S. Zhirnova, O.M. Abramzon, S.N. Lyashchenko*
TOPOGRAPHIC ANATOMY OF THE ESOPHAGUS
AFTER THYROIDECTOMY
- 83** *L.A. Shpagina, L.A. Panacheva, E.V. Zolotukhina, I.I. Novikova, G.V. Kuznetsova*
REMODELING OF VESSELS OF THE UPPER
EXTREMITIES IN CASE OF VIBRATION DISEASE
IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION
IN THE POSTCOVID PERIOD

LITERATURE REVIEW

- 92** *A.R. Kondratieva, E.A. Khazova, A.V. Lobanova, Yu.A. Sorokina, A.A. Mosina, O.V. Zanozina*
CONTEMPORARY PROSPECTS FOR THE USE
OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2
INHIBITORS

А.А. Иванов, И.А. Трошина,
Т.И. Голубева, М.С. Михайлов
КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ:
МЕТАБОЛИЗМ, ФУНКЦИИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ
ПОТЕНЦИАЛ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЯХ

М.С. Галстян, С.Д. Арутюнов, И.Н. Харах,
А.С. Молчанов, Н.Б. Асташина, А.А. Байдаров,
А.А. Южаков
ПРИМЕНЕНИЕ АНТРОПОМОРФНЫХ РОБОТОВ
ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ У СТУДЕНТОВ
МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ ЭМПАТИЙНОСТИ
КАК ЛИЧНОСТНОЙ ЧЕРТЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

А.А. Байдаров, А.С. Вронский, П.В. Лазарьков,
Н.Б. Асташина, А.М. Шамарина
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОСВОЕНИЯ ПАЦИЕНТ-
ОРИЕНТИРОВАННОЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МОДЕЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА ПРИМЕРЕ
РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
ОБУЧЕНИЯ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Ю.Н. Беляева, Р.Р. Усманов, Я.И. Фролова,
М.А. Полиданов, К.А. Беляев, К.А. Волков,
Д.Р. Якупова, М.А. Кисурина, Н.А. Лубочников,
М.А. Даниелян
ГОТОВНОСТЬ И ОТНОШЕНИЕ СТУДЕНТОВ
МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА К ОЗДОРОВИТЕЛЬНО-
РЕКРЕАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ:
ОЦЕНКА ПРИОРИТЕТОВ

А.А. Исмаилова, А.А. Мусина, Р.К. Сулейменова,
А.М. Текебаева, С.А. Жижила, Г.К. Ерденова
КОМПЛЕКСНАЯ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
УСЛОВИЙ ТРУДА ГОРНОРАБОЧИХ, ЗАНЯТЫХ
ПОДЗЕМНОЙ ДОБЫЧЕЙ ПОЛИМЕТАЛЛИЧЕСКОЙ
РУДЫ

О.М. Пастухова, Е.А. Воронова, Н.В. Исаева
АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ
СИТУАЦИИ В ПЕРМСКОМ КРАЕ В 2012–2023 ГГ.

НЕКРОЛОГ

Александр Сергеевич Денисов
(07.10.1939 – 28.11.2024)

Евгений Владимирович Владимирский
(19.09.1945 – 04.12.2024)

Роза Савельевна Тьева
(14.01.1933– 04.12.2024)

109 A.A. Ivanov, I.A. Trosbina,
T.I. Golubeva, M.S. Mikbailov
SHORT-CHAIN FATTY ACIDS: METABOLISM,
FUNCTIONS AND DIAGNOSTIC CAPACITY
IN METABOLIC DISORDERS

120 M.S. Galstyan, S.D. Arutyunov, I.N. Kharakh,
A.S. Molchanov, N.B. Astashina, A.A. Baidarov,
A.A. Yuzbakov
THE USE OF ANTHROPOMORPHIC ROBOTS
FOR DEVELOPING EMPATHY AS A PERSONALITY
TRAIT IN MEDICAL STUDENTS:
A LITERATURE REVIEW

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

134 A.A. Baidarov, A.S. Vronsky, P.V. Lazarkov,
N.B. Astashina, A.M. Shamarina
THE EFFECTIVENESS OF MASTERING A
PATIENT-ORIENTED INTERDISCIPLINARY MODEL
OF INTERACTION ON THE EXAMPLE
OF ROBOT-ASSISTED LEARNING TECHNOLOGIES

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

141 Yu. N. Belyaeva, R.R. Usmanov, Ya.I. Frolova,
M.A. Polidanov, K.A. Belyaev, K.A. Volkov,
D.R. Yakupova, M.A. Kisurina, N.A. Lubochnikov,
M.A. Danielyan
READINESS AND ATTITUDE OF MEDICAL STUDENTS
TO HEALTH AND RECREATIONAL ACTIVITIES:
PRIORITY ASSESSMENT

151 A.A. Ismailova, A.A. Musina, R.K. Suleimenova,
A.M. Tekebaeva, S.A. Zhibzhiba, G.K. Erdenova
COMPREHENSIVE HYGIENIC ASSESSMENT
OF THE WORKING CONDITIONS OF MINERS
ENGAGED IN UNDERGROUND POLYMETALLIC
ORE MINING

160 O.M. Pastukhova, E.A. Voronova, N.V. Isaeva
ANALYSIS AND ASSESSMENT OF THE DEMOGRAPHIC
SITUATION IN PERM REGION IN 2012–2023

OBITUARY

173 Alexander Sergeevich Denisov
(07.10.1939 – 28.11.2024)

175 Evgeny Vladimirovich Vladimirsky
(19.09.1945 – 04.12.2024)

177 Roza Savelievna Tueva
14.01.1933– 04.12.2024)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.12-008.331.1-06: [616.98: 578.834.1]-07: 616-008.1

DOI: 10.17816/pmj4165-23

СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Н.М. Сюзева, Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина, О.В. Масалкина*

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация*

THE CONDITION OF TARGET ORGANS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AFTER NEW CORONAVIRUS INFECTION

N.M. Syuzeva, N.A. Koziolova, A.I. Chernyavina, O.V. Masalkina*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Определить факторы риска развития новой коронавирусной инфекции (НКВИ) у больных гипертонической болезнью (ГБ) и оценить состояние органов-мишеней в зависимости от течения НКВИ.

Материалы и методы. Представлено скрининговое клиническое наблюдательное сравнительное исследование. В исследование последовательно в течение двух лет было включено 186 пациентов с ГБ в анамнезе или с впервые зафиксированным повышением АД, которые обращались амбулаторно к терапевту в соответствии с критериями включения и невключения. В зависимости от наличия перенесенной НКВИ больные были разделены на две группы: первую группу составили 100 больных ГБ или с

© Сюзева Н.М., Козиолова Н.А., Чернявина А.И., Масалкина О.В., 2024

тел. +7 342 222 71 13

e-mail: nakoziolova@mail.ru

[Сюзева Н.М. – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, snmdoctor@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8754-2950; Козиолова Н.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186; Чернявина А.И. – доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-0051-6694; Масалкина О.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0009-0006-3364-0591].

© Syuzeva N.M., Koziolova N.A., Chernyavina A.I., Masalkina O.V., 2024

tel. +7 342 222 71 13

e-mail: nakoziolova@mail.ru

[Syuzeva N.M. – Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases №2, ORCID: 0000-0001-8754-2950; Koziolova N.A. (*contact person) – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186; Chernyavina A.I. – DSc (Medicine), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases №2, ORCID: 0000-0002-0051-6694; Masalkina O.V. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases №2, ORCID: 0009-0006-3364-0591].

впервые возникшей АГ, перенесшие НКВИ; вторую группу – 86 пациентов с ГБ или с впервые возникшей АГ без НКВИ в анамнезе. Всем больным ГБ было выполнено комплексное рутинное клиническое обследование с оценкой поражения органов-мишеней в соответствии с клиническими рекомендациями в течение 14 дней после обращения в поликлинику с оценкой данных амбулаторной карты и других медицинских документов для регистрации сопутствующих заболеваний и состояний, а также особенностей течения НКВИ.

Результаты. Вакцинация от НКВИ у больных ГБ снижает относительный риск (ОР) развития не только НКВИ на 87 %, но и НКВИ-пневмонии с госпитализацией и длительного постковидного синдрома. Доказано, что ожирение с индексом массы тела $> 30 \text{ г/м}^2$, атеросклероз любых локализаций, сахарный диабет 2-го типа (СД2) увеличивают ОР развития различных форм НКВИ, в том числе затяжного течения более 12 недель. Впервые выявленная хроническая сердечная недостаточность (ХСН), верифицированная не только по клиническим симптомам, но и по данным эхокардиографии и концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) в крови, увеличивает ОР развития НКВИ на 48,2 %, НКВИ-пневмонии с госпитализацией и затяжного течения НКВИ – более чем в 2 раза. Увеличение Nt-proBNP $> 125 \text{ пг/мл}$ у больных ГБ даже без ХСН взаимосвязано с развитием различных форм НКВИ, в том числе с постковидным синдромом. Применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, двойной комбинированной антигипертензивной терапии у больных ГБ снижало ОР развития как НКВИ, НКВИ-пневмонии с госпитализацией, так и затяжного течения НКВИ в среднем от 30 до 50 %. Использование препаратов сульфонилмочевины и/или инсулинотерапии ассоциировалось у больных ГБ и СД2 с увеличением ОР развития НКВИ на 73,6 %, НКВИ-пневмонии с госпитализацией – более чем в 4 раза, затяжного течения НКВИ – почти в 3 раза. Среднесуточное пульсовое АД и аномальные модели суточного ритма САД и ДАД ассоциировались с увеличением ОР как острых, так и хронических форм НКВИ длительного течения. НКВИ-пневмония с госпитализацией и постковидный синдром взаимосвязаны с увеличением ОР патологических изменений всех органов-мишеней у больных ГБ в сравнении с соответствующими данными на больных, перенесших НКВИ без осложнений.

Выводы. Подтверждены известные и выявлены новые факторы риска развития различных форм НКВИ, в том числе ее затяжного течения у больных ГБ. Определено, что НКВИ тяжелого течения и постковидный синдром взаимосвязаны с патологическими изменениями всех органов-мишеней у больных ГБ, перенесших НКВИ.

Ключевые слова. Гипертоническая болезнь, поражение органов-мишеней, постковидный синдром.

Objective. To determine the risk factors for the development of new coronavirus infection (NCVI) in patients with hypertension (AH) and to assess the condition of target organs depending on the course of NCVI.

Materials and methods. A screening clinical observational comparative study is presented. For a 2-year period 186 patients with a history of AH or with a first-time BP increase who consulted a general practitioner in an outpatient department were sequentially included into the study in accordance with the inclusion and non-inclusion criteria. The patients were divided into two groups depending on the presence of NCVI: the first group consisted of 100 patients with AH or first-onset AH who had had NCVI; the second group contained 86 patients with AH or first-time AH without a history of NCVI. All patients with AH underwent a comprehensive routine clinical examination with an assessment of target organ damage in accordance with clinical guidelines within 14 days after visiting the polyclinic with an assessment of the data of the outpatient card and other medical documents to register concomitant diseases and conditions, as well as the features of the course of NCVI.

Results. Vaccination against NCVI in patients with AH reduces the relative risk (RR) of the development not only of NCVI by 87 %, but NCVI-pneumonia with hospitalization and prolonged post-COVID syndrome as well. It has been proved that obesity with a body mass index of $> 30 \text{ g/m}^2$, atherosclerosis of any localization, type 2 diabetes mellitus increase the RR of the development of various forms of NCVI, including a prolonged course of more than 12 weeks. Newly diagnosed chronic heart failure (CHF), verified not only by clinical symptoms, but also by echocardiography and N-terminal fragment of brain natriuretic propeptide (Nt-proBNP) concentration in the blood, increases the RR of the development of NCVI by 48.2 %, NCVI-pneumonia with hospitalization, and the prolonged course of NCVI by more than 2 times. An increase in Nt-proBNP $> 125 \text{ pg/ml}$ in patients with AH even without CHF is associated with the development of various forms of NCVI, including post-COVID syn-

drome. The use of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers, dual combined antihypertensive therapy in patients with AH reduced the RR of the development of both NCVI, NCVI-pneumonia with hospitalization and the prolonged course of NCVI on an average by 30 to 50 %. The use of sulfonylureas and/or insulin therapy in patients with AH and type 2 diabetes mellitus was associated with an increase in the RR of the development of NCVI by 73.6 %, the RR of the development of NCVI-pneumonia with hospitalization was more than 4 times higher, and a prolonged course of NCVI almost 3 times higher. Average daily pulse blood pressure and abnormal patterns of circadian rhythm of SBP and DBP were associated with an increase in RR of both acute and chronic forms of long-term NCVI. NCVI- pneumonia with hospitalization and post-COVID syndrome are associated with an increase in the RR of pathological changes in all target organs in patients with AH in comparison with patients who did not have any complications after NCVI.

Conclusion. Known risk factors for the development of various forms of NCVI, including its prolonged course in patients with AH, have been confirmed and new ones have been revealed. It has been determined that NCVI with a severe course and post-COVID syndrome are associated with pathological changes in all target organs in patients with AH after NCVI.

Keywords. Hypertension, damage to target organs, post-COVID syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Факторы риска развития новой коронавирусной инфекции (НКВИ) и НКВИ-пневмонии хорошо изучены, разработаны алгоритмы их коррекции [1; 2]. Тем не менее течение НКВИ постоянно меняется в связи с вакцинацией, мутацией вируса, выбором новых ранних диагностических систем и более эффективных методик лечения [3]. Поэтому требует изучения меняющийся ландшафт и структура факторов риска НКВИ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, особенно у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Крайне дискуссионным остается вопрос о причинах развития затяжного течения НКВИ, особенно у лиц с ГБ как наиболее часто встречающейся нозологий, характеризующейся неблагоприятным прогнозом [4; 5].

В литературе представлены данные об изменениях отдельных показателей, характеризующих функциональное состояние почек, сердца, сосудов у больных ГБ, перенесших НКВИ [6–8]. Результаты комплексного обследования поражения всех органов-мишеней у больных ГБ и взаимосвязь их ремоделирования с различными вариантами НКВИ нами не было найдено в научных базах.

Таким образом, определение факторов риска развития не только НКВИ, но и более

тяжелых вариантов ее течения, особенно постковидного синдрома, а также влияние их на перестройку органов-мишеней у больных ГБ является важной научной задачей, которая позволит разработать раннюю стратегию и тактику профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с повышенным АД, перенесшими НКВИ.

Цель исследования – определить факторы риска развития НКВИ у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и оценить состояние их органов-мишеней в зависимости от течения НКВИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представлено скрининговое клиническое наблюдательное сравнительное исследование, которое было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование последовательно в течение двух лет было включено 186 пациентов с

ГБ в анамнезе или с впервые зафиксированным повышением АД (систолическое АД (САД) > 140 мм рт. ст. и/или диастолическим АД (ДАД) > 90 мм рт. ст.), которые обращались амбулаторно к терапевту. В зависимости от наличия перенесенной НКВИ больных разделили на две группы: первую группу составили 100 человек с ГБ или впервые возникшей АГ, перенесшие НКВИ; вторую группу – 86 пациентов с ГБ или впервые возникшей АГ без НКВИ в анамнезе. Диагноз ГБ верифицировали в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО), одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) (2020) [9]. Диагноз перенесенной НКВИ подтверждался по данным теста полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) и мазка на коронавирус SARS-CoV-2 (АО «Вектор Бест», Россия).

Всем больным ГБ было выполнено комплексное рутинное клиническое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями РКО, одобренными МЗ РФ (2020) [9] в течение 14 дней после обращения в поликлинику с оценкой данных амбулаторной карты и других медицинских документов для регистрации сопутствующих заболеваний и состояний, а также особенностей течения НКВИ.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 70 лет, ГБ в анамнезе или впервые выявленная АГ любой степени повышения АД, любой стадии, любой группы риска.

Критерии невключения в исследование: вторичные формы АГ, наличие острой респираторной вирусной инфекции или пневмонии при отрицательном ПЦР-тесте на НКВИ давностью менее трех месяцев; тяжелые заболевания печени в анамнезе, требующие постоянной медикаментозной терапии; хроническая болезнь почек (ХБП) в анамнезе 5-й стадии по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенной по формуле

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), диализ, трансплантация почки, тяжелые заболевания крови и аутоиммунные заболевания в анамнезе; онкологические заболевания в активной стадии; острые воспалительные и инфекционные заболевания; тяжелая деменция и психические расстройства, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

Всем больным было выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) в соответствии с показаниями и клиническими рекомендациями РКО, одобренными МЗ РФ (2020) [9].

Для верификации маскированной ночной АГ использовались следующие критерии: уровень среднего дневного амбулаторного АД $< 135/85$ мм рт. ст., среднего ночного амбулаторного АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. независимо от уровня среднего суточного амбулаторного АД при значении офисного АД $< 140/90$ мм рт. ст. [10].

Поражение почек как органа-мишени у больных ГБ определяли в соответствии с клиническими рекомендациями РКО, одобренными МЗ РФ (2020) [9]. Рассчитывали СКФ по формуле CKD-EPI на основании показателя сывороточного креатинина и соотношение альбумина/белка мочи к креатинину мочи в утренней порции (UACR – Urine Albumin-Creatinine Ratio). Дополнительно определяли концентрацию цистатина С в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с применением реактива BioVendor (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с расчетом СКФ, основанной на креатинине и цистатине С. Референсными значениями цистатина С считали $1,04 \pm 0,11$ мг/л.

Поражение сердца – гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) – как органа-мишени у больных ГБ определяли по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате Vivid S5 (GE Healthcare, США) в соответствии с клиническими рекомендациями РКО, одобренными МЗ РФ (2020) [9]. ЭхоКГ-

критериями ГЛЖ считали у пациентов с нормальной массой тела индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин, рассчитанный как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ). Для пациентов с избыточной массой тела и ожирением ГЛЖ определялась по ИММЛЖ $> 50 \text{ г/м}^{2,7}$ для мужчин, $> 47 \text{ г/м}^{2,7}$ для женщин, рассчитанное по формуле как отношение ММЛЖ к росту в метрах^{2,7}.

Поражение артерий у больных ГБ как органа-мишени определялось в соответствии с клиническими рекомендациями РКО, одобренными МЗ РФ (2020) [9] по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий по стандартной методике на ультразвуковом аппарате Vivid S5 (GE Healthcare, США), по результатам объемной сфигмоплетизмографии на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония) с определением следующих показателей: сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI), скорости пульсовой волны (СПВ) в каротидно-феморальном сегменте (PWVcf), СПВ в плечелодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV и L-PWV), СПВ в плечевой артерии (B-PWV), СПВ в аорте (PWVa), СПВ в сонной артерии (C-PWV), лодыжечно-плечевого индекса справа и слева (R-ABI и L-ABI). Увеличение артериальной жесткости оценивали по $\text{PWVcf} > 10 \text{ м/с}$ и/или R-PWV и $\text{L-PWV} > 18 \text{ м/с}$ и/или индексу $\text{CAVI} > 9$ и/или $\text{ABI} < 0,9$.

Поражение головного мозга у больных ГБ как органа-мишени определялось в соответствии с клиническими рекомендациями РКО, одобренными МЗ РФ (2020) [9], с использованием краткой шкалы оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination) для выявления когнитивных нарушений. Интерпретация результатов шкалы MMSE была следующей: 28 баллов – легкие когнитивные нарушения; 25–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения;

20–24 балла – легкая деменция; 10–19 баллов – умеренная деменция; < 10 баллов – тяжелая деменция.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. При проведении статистической обработки данных критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения признаков в группах проводилась с использованием критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для количественных признаков, соответствующих закону нормального распределения, производился расчет средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений ($M \pm SD$), при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, рассчитаны медианы, 25-й и 75-й квартили (Med). Для категориальных признаков были рассчитаны абсолютная частота и частота проявления признака в процентах (%). При сравнении средних количественных показателей и нормальном распределении использовался критерий Стьюдента, при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, – критерий Манна – Уитни; для категориальных показателей – критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность.

Для определения наличия взаимосвязи между количественными признаками применялся корреляционный анализ Спирмена, между качественными признаками – использовали коэффициент взаимной сопряженности А.А. Чупрова. В соответствии с рекомендациями Rea и Parker определяли уровень значимости полученных взаимосвязей. За критический уровень статистической значимости нулевых гипотез при оценке взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$. При составлении таблиц сопряженности определяли относительный риск (ОР) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для этого показателя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных в исследовании составил $59,7 \pm 12,8$ г. В исследование было включено 126 (67,7 %) женщин и 60 (32,3 %) мужчин. Средний период включения больных после НКВИ составил $4,5 \pm 1,8$ мес. Особенности течения НКВИ в первой группе представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлены клинико-анамнестические показатели по группам обследуемых.

Среди 11 клинико-анамнестических показателей, статистически значимо различающихся между группами обследуемых, пять параметров продемонстрировали взаимосвязь с развитием НКВИ: вакцинация имеет обратной направленности сильную корреляцию ($K = -0,470$; $p < 0,001$); наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в любом бассейне ($K = 0,222$; $p = 0,005$) и сахарный диа-

бет 2-го типа (СД2) ($K = 0,209$; $p = 0,009$) имеют прямой направленности средней силы статистически значимую корреляцию; индекс массы тела (ИМТ) > 30 г/м² ($K = 0,190$; $p = 0,012$) и наличие впервые выявленной хронической сердечной недостаточности (ХСН) ($K = 0,164$; $p = 0,044$) имеют прямой направленности слабой силы статистически значимую корреляцию. Вакцинация от НКВИ у больных ГБ снижает ОР развития не только НКВИ на 87 % (0,132; 95 % ДИ 1,000–0,178), но и от НКВИ + пневмония + госпитализация (0,132; 95 % ДИ 1,000–0,192) и ее затяжного течения (0,132; 95 % ДИ 1,001–0,185). ИМТ > 30 г/м² у больных ГБ увеличивает ОР развития НКВИ более чем в 2 раза (2,037; 95 % ДИ 1,457–2,828), НКВИ + пневмония + госпитализация – более чем в 7 раз (7,279; 95 % ДИ 3,306–18,228), затяжного течения НКВИ – более чем в 9 раз (9,825; 95 % ДИ 4,256–26,796). Наличие АСБ в любом

Таблица 1

Особенности течения новой коронавирусной инфекции в первой группе, $n = 100$

Показатель	Значение, абс./%
НКВИ без госпитализации	21/21,0
НКВИ пневмония	58/58,0
НКВИ + пневмония + госпитализация	44/44,0
НКВИ + пневмония > 50 % поражения	32/32,0
НКВИ + пневмония + ПИТ	16/16,0
НКВИ + пневмония + ИВЛ	12/12,0
НКВИ + другие осложнения	68/68,0
НКВИ + пневмония + цитокиновый шторм	18/18,0
НКВИ + пневмония + ГК	39/39,0
НКВИ + пневмония + таргетная терапия	12/12,0
НКВИ + пневмония + статины	36/36,0
Затяжная НКВИ (12 недель и более)	58/58,0
Затяжная НКВИ (слабость) (12 недель и более)	56/58,0
Затяжная НКВИ (общее недомогание) (12 недель и более)	55/55,0
Затяжная НКВИ (усталость) (12 недель и более)	52/52,0
Затяжная НКВИ (нарушение концентрации внимания) (12 недель и более)	36/36,0
Затяжная НКВИ (одышка) 12 недель и более)	27/27,0
Затяжная НКВИ снижение качества жизни) (12 недель и более)	58/58,0

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция, ПИТ – палата интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ГК – глюкокортикоиды.

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика больных по группам обследуемых, $n = 186$

Показатель	Первая группа (больные АГ + НКВИ, $n = 100$)	Вторая группа (больные АГ без НКВИ, $n = 86$)	P
Вакцинация НКВИ, абс./%	13/13,0	86/100,0	< 0,001
Пол, абс. (%), м/ж	27 (27,0)/73 (73,0)	36 (41,9)/50 (58,1)	0,048
Возраст, лет	60,2 ± 11,6	59,0 ± 13,6	0,945
Курение, абс./%	22/22,0	42/48,8	< 0,001
ОТ, см	94,6 ± 10,9	89,9 ± 17,3	0,005
ИМТ, кг/м ²	31,1 ± 8,9	28,0 ± 6,4	0,004
ИМТ > 30 кг/м ² , абс./%	53/53,0	29/33,7	0,009
Впервые выявленная ГБ, абс./%	13/13,0	7/8,1	0,287
Известная ГБ, абс./%	87/87,0	79/91,9	0,287
Длительность известной ГБ, лет	8,0 [4,5; 10,0]	10,0 [1,0; 20,0]	0,002
ИБС, стабильная стенокардия, абс./%	10/10,0	5/5,8	0,296
ФК стенокардии	2,000 ± 0,001	2,200 ± 0,420	0,459
ИМ в анамнезе, абс./%	5/5,0	2/2,3	0,340
ЧКВ в анамнезе, абс./%	3/3,0	3/3,5	0,851
КШ в анамнезе, абс./%	0/0,0	2/2,3	0,126
АСБ брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, абс./%	18/18,0	5/5,8	0,022
СД 2-го типа, абс./%	22/22,0	6/7,0	0,005
БА, абс./%	25/25,0	26/30,2	0,426
ХОБЛ, абс./%	3/3,0	13/15,1	0,004
Инсульт или ТИА в анамнезе, абс./%	6/6,0	7/8,1	0,569
Фибрилляция предсердий, абс./%	7/7,0	4/4,7	0,499
ХСН известная, абс./%	18/18,0	26/30,2	0,075
ХСН впервые выявленная, абс./%	18/18,0	6/7,0	0,044
ХСН, ФК	1,81 ± 0,52	1,65 ± 0,62	0,178
ХСН с низкой ФВ ЛЖ, абс./%	2/2,0	0/0,0	0,188
ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, абс./%	3/3,0	1/1,2	0,390
ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, абс./%	31/31,0	31/36,0	0,568

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция, ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; КШ – коронарное шунтирование, СД – сахарный диабет, БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

бассейне у больных ГБ увеличивает ОР развития НКВИ на 54,4 % (1,544; 95 % ДИ 1,151–1,915), НКВИ + пневмония + госпитализация – более чем в 5,5 раза (5,667; 95 % ДИ 3,226–10,312), затяжного течения НКВИ –

почти в 3 раза (2,904; 95 % ДИ 1,954–4,067). Наличие СД2 у больных ГБ увеличивает ОР развития НКВИ на 76,8 % (1,768; 95 % ДИ 1,253–2,157), НКВИ + пневмония + госпитализация – более чем в 3,5 раза (3,643; 95 %

ДИ 2,322–4,943), затяжного течения НКВИ – более чем в 2,5 раза (2,532; 95 % ДИ 1,714–3,224). Впервые выявленная ХСН (при включении больного в исследование) увеличивает ОР развития НКВИ на 48,2 % (1,482; 95 % ДИ 1,012–1,838), НКВИ + пневмония + госпитализация и затяжного течения НК – более чем в 2 раза (2,096; 95 % ДИ 1,117–3,087; 2,251; 95 % ДИ 1,468–2,918 соответственно).

В табл. 3 представлены лабораторные показатели по группам обследуемых.

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая слабой степени зависимости корреляция между показателем Nt-proBNP > 125 пг/мл в крови и частотой развития НКВИ. При Nt-proBNP в крови > 125 пг/мл, независимо от наличия ХСН, ОР развития НКВИ увеличивается на 39,8 % (1,398; 95 % ДИ 1,052–1,813), НКВИ + пнев-

мония + госпитализация – почти в 2 раза (1,982; 95 % ДИ 1,1210–3,186), затяжного течения НКВИ – более чем в 4,5 раза (4,541; 95 % ДИ 2,528–8,778).

В табл. 4 представлены структура постоянно получаемого лечения по группам обследуемых при включении в исследование.

Среди пяти групп медикаментозных вмешательств, статистически значимо различающихся между группами обследуемых, три группы продемонстрировали взаимосвязь с развитием НКВИ: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и комбинированная антигипертензивная терапия (два препарата) имели обратную сильной и средней степени зависимости корреляцию с развитием НКВИ ($K = 0,557$, $p < 0,001$; $K = 0,205$, $p = 0,009$), препараты сульфонилмочевины/инсулин – прямую

Таблица 3

Лабораторные показатели больных по группам обследуемых, $n = 186$

Показатель	Первая группа (больные АГ+ НКВИ, $n = 100$)	Вторая группа (больные АГ без НКВИ, $n = 86$)	P
Тромбоциты, $10^3/\text{мкл}$	$259,5 \pm 73,4$	$266,4 \pm 88,4$	0,585
Лейкоциты, тыс. кл./мл	$7445,3 \pm 2956,5$	$8092,6 \pm 3049,5$	0,077
Лимфоциты, %	$31,9 \pm 9,56$	$31,1 \pm 10,6$	0,784
СОЭ, мм/ч	$17,0 [9,0; 30,0]$	$15,0 [7,0; 24,0]$	0,101
СРБ, мг/л	$3,3 [1,3; 7,2]$	$2,6 [1,1; 7,2]$	0,492
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	$5,7 \pm 1,6$	$5,5 \pm 1,5$	0,184
HbA1c, %	$6,03 \pm 0,99$	$6,37 \pm 1,02$	0,851
Общий холестерин, ммоль/л	$5,6 \pm 1,5$	$5,0 \pm 1,2$	0,057
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,5 \pm 1,3$	$3,2 \pm 1,1$	0,082
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,37 [1,00; 1,6]2$	$1,45 \pm 0,50$	0,083
ТГ, ммоль/л	$1,44 [0,93; 2,04]$	$1,14 [0,95; 1,64]$	0,068
Мочевая кислота, мкмоль/л	$288,3 \pm 78,9$	$308,1 \pm 109,8$	0,707
Калий, ммоль/л	$4,20 \pm 0,55$	$4,44 \pm 0,44$	0,124
Натрий, ммоль/л	$141,7 \pm 4,1$	$140,0 \pm 15,8$	0,856
Nt-proBNP, пг/мл	$82,3 [31,3; \pm 215,2]$	$72,8 [26,7 \pm 136,4]$	0,007
Nt-proBNP > 125 пг/мл, абс./%	48/44,0	26/30,2	0,021

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, HbA1c – гликированный гемоглобин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, Nt-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид.

Таблица 4

Структура постоянно получаемого лечения больными по группам, $n = 186$

Показатель	Первая группа (больные АГ+ НКВИ, $n = 100$)	Вторая группа (больные АГ без НКВИ, $n = 86$)	P
ИАПФ/АРА/АРНИ, абс./%	68/68,0	75/87,2	0,002
Бета-адреноблокаторы, абс./%	50/50,0	29/33,7	0,026
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики, абс./%	15/15,0	20/23,3	0,151
Петлевые диуретики, абс./%	4/4,0	4/4,7	0,828
АМКР, абс./%	14/14,0	5/5,8	0,067
Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, абс./%	30/30,0	20/23,3	0,301
Антигипертензивные препараты центрального действия, абс./%	2/2,0	0/0,0	0,188
Без антигипертензивной терапии, абс./%	24/24,0	10/11,6	0,047
Антигипертензивная монотерапия, абс./%	14/14,0	18/20,9	0,212
Комбинация двух антигипертензивных препаратов, абс./%	31/31,0	42/48,8	0,020
Комбинация трех антигипертензивных препаратов и более, абс./%	31/31,0	16/18,6	0,077
Антикоагулянты, абс./%	6/6,0	4/4,7	0,685
Антитромбоцитарные средства, абс./%	35/35,0	38/44,2	0,201
Статины, абс./%	36/36,0	39/45,4	0,196
Антиангинальные средства (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин, ивабрадин, ранолазин, никорандил), абс./%	2/2	0/0	0,188
Препараты сульфонилмочевины/инсулин, абс./%	22/22,0	4/4,7	0,002
Метформин, абс./%	16/16,0	5/5,8	0,051
ИНГЛТ2, абс./%	4/4,0	4/4,7	0,828
Ингаляционные глюкокортикоиды, в том числе в комбинации, абс./%	26/26,0	32/37,2	0,100

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АРНИ – антагонисты рецепторов к ангиотензину II и ингибиторы неприлизина, ИНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

сильной степени зависимости корреляцию ($K = 0,737$, $p = 0,002$). Применение блокаторов РААС у больных ГБ снижало ОР развития НКВИ на 30,4 % (0,696; 95 % ДИ 0,499–0,947), НКВИ + пневмония + госпитализация – на 47,2 % (0,528; 95 % ДИ 0,278–0,947), затяжного течения НКВИ – на 43,6 % (0,564; 95 % ДИ 0,415–0,852). Использование двойной ком-

бинированной антигипертензивной терапии у больных ГБ снижало ОР развития НКВИ на 30,4 % (0,696; 95 % ДИ 0,499–0,947), НКВИ + пневмония + госпитализация – на 51,5 % (0,485; 95 % ДИ 0,248–0,886), затяжного течения НКВИ – на 43,5 % (0,565; 95 % ДИ 0,333–0,916). Прием препаратов сульфонилмочевины и/или инсулинотерапии ассоциировался у

больных ГБ с увеличением ОР развития НКВИ на 73,6 % (1,736; 95 % ДИ 1,267–2,016), НКВИ + пневмония + госпитализация – более чем в 4 раза (4,001; 95 % ДИ 2,606–5,091), затяжного течения НКВИ – почти в 3 раза (2,774; 95 % ДИ 1,917–3,356).

В табл. 5 представлены показатели АД по группам обследуемых.

Анализ СМАД показал, что группы статистически значимо отличаются по 11 показателям. При проведении корреляционного анализа взаимосвязь с развитием НКВИ показали только три параметра: ПАД > 53 мм рт. ст. имеет прямую средней степени зависимости корреляцию ($K = 0,217$; $p = 0,004$), наличие нарушений

Таблица 5

Показатели офисного АД, ЧСС и суточного мониторинга АД по группам обследуемых, $n = 186$

Показатель	Первая группа (больные АГ+ НКВИ, $n = 100$)	Вторая группа (больные АГ без НКВИ, $n = 86$)	P
Офисное САД, мм рт. ст.	140,0 ± 19,5	163,9 ± 21,0	0,584
Офисное ДАД, мм рт. ст.	86,0 ± 12,7	87,4 ± 12,5	0,568
ЧСС покоя, уд./мин	68,90 ± 11,39	69,17 ± 13,54	0,822
Достигнут целевой уровень САД/ДАД, абс./%	12/12,0	5/5,8	0,145
Достигнут целевой уровень только САД, абс./%	14/14,0	2/2,3	0,011
Достигнут целевой уровень только ДАД, абс./%	9/9,0	2/2,3	0,055
САД среднее суточное, мм рт. ст.	138,4 ± 13,9	128,6 ± 15,0	< 0,001
САД max в утренние часы, мм рт. ст.	146,5 ± 21,5	150,0 ± 20,8	0,393
САД среднее дневное, мм рт. ст.	132,6 ± 6,3	134,4 ± 18,8	0,828
САД среднее ночное, мм рт. ст.	127,2 ± 19,4	120,7 ± 15,7	0,014
ДАД среднее суточное, мм рт. ст.	83,9 ± 9,1	84,5 ± 9,0	0,975
ДАД max в утренние часы, мм рт. ст.	91,7 ± 16,0	97,0 ± 22,0	0,060
ДАД среднее дневное, мм рт. ст.	89,3 ± 12,6	90,6 ± 12,6	0,441
ДАД среднее ночное, мм рт. ст.	75,6 ± 11,6	78,2 ± 9,7	0,295
ПАД среднесуточное, мм рт. ст.	54,0 ± 9,5	46,1 ± 11,0	< 0,001
ПАД среднесуточное > 53, мм рт. ст., абс./%	59/59,0	32/37,2	0,007
СИ САД, %	8,0 [-7,0; 15,0]	10,0 [4,0; 15,0]	0,121
СИ ДАД, %	10,0 [2,0; 20,0]	13,0 [6,5; 20,0]	0,230
Больные «Dipper САД», абс./%	49/49,0	69/80,2	< 0,001
Больные «Dipper ДАД», абс./%	55/55,0	67/77,9	0,002
Больные «Non-dipper САД», абс./%	31/31,0	12/14,0	0,011
Больные «Non-dipper ДАД», абс./%	19/19,0	12/14,0	0,470
Больные «Night-peaker САД», абс./%	24/24,0	1/1,2	< 0,001
Больные «Night-peaker ДАД», абс./%	10/10,0	0/0	0,008
Больные «Over-dipper САД», абс./%	4/4,0	4/4,7	0,886
Больные «Over-dipper ДАД», абс./%	16/16,0	7/8,1	0,162
Вариабельность САД, мм рт. ст.	14,5 [5,8; 18,2]	13,1 [10,0; 20,3]	0,267
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	11,3 [8,5; 16,0]	10,6 [9,1; 14,5]	0,184
Наличие маскированной ночной АГ, абс./%	12/12,0	2/2,3	0,027

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СИ – сердечный индекс.

Таблица 6

Показатели фильтрационной функции почек по группам обследуемых, $n = 186$

Показатель	Первая группа (больные АГ+ НКВИ, $n = 100$)	Вторая группа (больные АГ без НКВИ, $n = 86$)	P
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	$88,1 \pm 12,0$	$83,9 \pm 21,2$	0,093
Мочевина, ммоль/л	5,9[4,1; 6,5]	5,5[4,4; 6,8]	0,406
СКФкре, мл/мин/1,73м ²	$72,7 \pm 20,5$	$80,4 \pm 21,8$	0,014
СКФкре > 60 мл/мин/1,73м ² , абс./%	69/69,0	70/81,4	0,077
СКФкре 45–59 мл/мин/1,73м ² , абс./%	28/28,0	11/12,8	0,019
СКФкре 30–44 мл/мин/1,73м ² , абс./%	3/3,0	5/5,8	0,562
Цистатин С, мг/л	1,24 [0,98; 1,52]	1,09 [0,87; 1,21]	< 0,001
СКФкре+цис, мл/мин/1,73м ² , абс./%	$63,2 \pm 16,4$	$71,5 \pm 13,9$	< 0,001
СКФкре+цис > 60 мл/мин/1,73м ² , абс./%	59/59,0	73/84,9	< 0,001
СКФкре+цис, 45–59 мл/мин/1,73м ² , абс./%	31/31,0	12/14,0	0,011
СКФкре+цис, 30–44 мл/мин/1,73м ² , абс./%	6/6,0	1/1,2	0,180
СКФкре+цис, 15–29 мл/мин/1,73м ² , абс./%	4/4,0	0/0,0	0,172
UACR, мг/г	172,7 [25,4; 450,6]	68,3 [21,3; 236,2]	< 0,001
UACR < 30 мг/г, абс./%	56/56,0	60/70,0	0,075
UACR 30–299 мг/г, абс./%	23/23,0	19/22,1	0,978
UACR > 300 мг/г, абс./%	21/21,0	7/8,1	0,026

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, UACR – Urine Albumin-Creatinine Ratio.

суточного ритма САД по модели Non-dipper/ Night-peaker имеет прямую сильной степени зависимости корреляцию ($K = 0,413$; $p < 0,001$), наличие нарушений суточного ритма ДАД по модели Non-dipper/ Night-peaker имеет прямую слабой степени зависимости корреляцию ($K = 0,181$; $p = 0,014$). ПАД > 53 мм рт. ст. взаимосвязано с увеличением ОР развития НКВИ более чем в 1,5 раза (1,503; 95 % ДИ 1,125–1,999), с НКВИ + пневмония + госпитализация – более чем в 3,5 раза (3,657; 95 % ДИ 1,902–7,620), с затяжным течением НКВИ – почти в 2,5 раза (2,484; 95 % ДИ 1,531–4,169). Наличие нарушений суточного ритма САД по модели Non-dipper/ Night-peaker увеличивает ОР НКВИ более чем в 2 раза (2,121; 95 % ДИ 1,634–2,615), НКВИ + пневмония + госпитализация – более чем в 3 раза (3,371; 95 % ДИ 2,056–5,283), затяжного течения НКВИ – бо-

лее чем в 2,5 раза (2,708; 95 % ДИ 1,816–3,816). Наличие нарушений суточного ритма ДАД по модели Non-dipper/ Night-peaker увеличивает ОР НКВИ на 14,5 % (1,145; 95 % ДИ 1,057–1,814), НКВИ + пневмония + госпитализация – на 86,7 % (1,867; 95 % ДИ 1,063–2,904), затяжного течения НКВИ – на 71,1 % (1,711; 95 % ДИ 1,075–2,438).

В табл. 6 представлены показатели фильтрационной функции почек по группам обследуемых.

Корреляционный анализ показал, что развитие НКВИ взаимосвязано со снижением СКФкре + цис < 60 мл/мин/1,73 м² с установлением обратной корреляции средней степени зависимости ($K = 0,284$; $p < 0,001$) и увеличением UACR > 300 мг/г с установлением прямой статистически значимой корреляции слабой степени зависимости ($K = 0,179$; $p = 0,026$).

**Структурно-функциональные показатели сердца по данным эхокардиографии
по группам обследуемых, $n = 186$**

Показатель	Первая группа (больные АГ + НКВИ, $n = 100$)	Вторая группа (больные АГ без НКВИ, $n = 86$)	P
ФВ ЛЖ, %	$62,1 \pm 7,0$	$61,9 \pm 5,8$	0,530
ФВ ЛЖ > 50 %, абс./%	93/93,0	86/100,0	0,035
ФВ ЛЖ 41–49 %, абс./%	7/7,0	0/0,0	0,035
Е/е' среднее	13,2[7,8; 15,6]	11,6[6,4; 14,1]	< 0,001
Е/е' среднее > 14	41/41,0	16/18,6	0,002
ММЛЖ, г	$215,7 \pm 77,7$	$217,6 \pm 78,9$	0,710
ИММЛЖ жен, г/м ²	$107,4 \pm 42,7$	$116,8 \pm 52,0$	0,178
ИММЛЖ муж, г/м ²	$120,9 \pm 38,5$	$115,8 \pm 35,3$	0,350
ИММЛЖ жен, г/м ^{2,7}	43,3[13,4; 30,1]	40,0[12,3; 24,7]	0,005
ИММЛЖ муж, г/м ^{2,7}	58,9[18,0; 39,2]	52,0[14,1; 27,4]	< 0,001
ГЛЖ, абс./%	68/68,0 %	37/43,0 %	0,002

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Е – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, е' – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ИММЛЖ – индекс ММЛЖ, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

В табл. 7 представлены структурно-функциональные показатели сердца по данным ЭхоКГ по группам обследуемых.

При проведении корреляционного анализа среди семи статистически значимо отличающихся между групп ЭхоКГ-показателей было определено, что НКВИ взаимосвязана только с двумя параметрами: имеется прямая средней степени зависимость с наличием диастолической дисфункции ЛЖ (E/e' среднее > 14) ($K = 0,242$; $p = 0,002$) и с ГЛЖ ($K = 0,251$; $p = 0,002$).

В табл. 8 представлены показатели объемной сфигмоплетизмографии по группам обследуемых.

При проведении корреляционного анализа среди четырех статистически значимо отличающихся между группами показателей по данным объемной сфигмоплетизмографии было найдено, что НКВИ взаимосвязана только с индексом CAVI1: имеется прямая средней степени зависимость ($K = 0,257$; $p < 0,001$).

В табл. 9 представлены показатели шкалы MMSE.

При проведении корреляционного анализа среди четырех статистически значимо отличающихся между группами показателей по данным шкалы MMSE было выявлено, что НКВИ взаимосвязана с любыми когнитивными нарушениями и/или нетяжелой деменцией: имеется обратная средней степени зависимость ($K = -0,213$; $p = 0,007$).

В табл. 10 рассчитан ОР поражения органов-мишеней у больных ГБ в зависимости от варианта течения НКВИ.

В исследовании мы подтвердили результаты ряда предыдущих работ, в которых было определено, что вакцинация от НКВИ снижает ОР развития ее различных форм, а ожирение, атеросклероз и СД2 его увеличивают [11–13]. Инновационным выводом нашей работы стало доказательство взаимосвязи впервые выявленной ХСН, верифицированной не только по клиническим симптомам, как это было сделано в других

Таблица 8

Скоростные и индексированные показатели объемной сфигмоплетизмографии по группам обследуемых, $n = 186$

Показатель	Первая группа (больные АГ + НКВИ, $n = 100$)	Вторая группа (больные АГ без НКВИ, $n = 86$)	P
R-ABI	$1,04 \pm 0,06$	$1,03 \pm 0,07$	0,296
R-ABI < 0,9, абс./%	3/3,0	0/0,0	0,301
L-ABI	$1,06 \pm 0,07$	$1,05 \pm 0,06$	0,301
L-ABI < 0,9, абс./%	1/1,0	1/1,2	0,545
PWVcf, м/с,	$13,9 \pm 4,7$	$12,6 \pm 6,1$	0,094
PWVcf > 10 м/с, абс./%	61/61,0	44/51,2	0,230
R-PWV, м/с	$14,8 \pm 3,3$	$14,5 \pm 2,9$	0,514
R-PWV > 18 м/с, абс./%	28/28,0	12/14,0	0,032
L-PWV, м/с	$15,4 \pm 5,4$	$14,8 \pm 3,2$	0,368
L-PWV > 18 м/с, абс./%	33/33,0	16/18,6	0,040
B-PWV	7,6 [5,3; 8,4]	7,4 [4,4; 8,1]	0,371
C-PWV, м/с	5,7 [1,7; 12,4]	6,5 [2,3; 16,5]	0,173
PWVa, м/с	8,4 [4,4; 12,5]	10,1 [4,3; 14,1]	0,089
CAVI1	$9,5 \pm 2,0$	$8,4 \pm 1,8$	< 0,001
CAVI1 ≥ 9	63/63,0	32/37,2	< 0,001

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция, R-ABI и L-ABI – лодыжечно-плечевой индекс справа и слева, R-PWV и L-PWV – скорость пульсовой волны (СПВ) в плечелодыжечном сегменте справа и слева, B-PWV – СПВ плечевой артерии, C-PWV – СПВ в сонной артерии, PWVa – СПВ в аорте, PWVcf – СПВ в каротидно-феморальном сегменте, CAVI1 – сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс.

Таблица 9

Показатели шкалы MMSE по группам обследуемых, $n = 186$

Показатель	Первая группа (больные АГ + НКВИ, $n = 100$)	Вторая группа (больные АГ без НКВИ, $n = 86$)	P
MMSE, баллы	27,8[25,2; 30,0]	29,2[26,5; 29,9]	< 0,001
MMSE 29–30 баллов, абс./%	62/62,0	70/81,4	0,007
MMSE 28 баллов, абс./%	28/28,0	12/14,0	0,032
MMSE 25–27 баллов, абс./%	5/5,0	2/2,3	0,570
MMSE 20–24 балла, абс./%	3/3,0	2/2,3	0,865
MMSE 10–19 баллов, абс./%	2/2,0	0/0,0	0,545
Когнитивные нарушения+деменция, абс./%	38/38,0	16/18,6	0,007

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция, MMSE – Mini Mental State Examination.

**Показатели относительного риска поражения органов-мишеней у больных ГБ
в зависимости от варианта течения НКВИ, $n = 186$**

Показатель	НКВИ у больных ГБ (ОР, 95 % ДИ)	НКВИ + пневмония + госпитализация у больных ГБ (ОР, 95 % ДИ)	Затяжное течение НКВИ > 12 недель у больных ГБ (ОР, 95 % ДИ)
СКФ _{кре+дис} < 60 мл/мин/1,73м ²	1,699 (1,294–2,093)	2,579 (1,571–3,938)	2,188 (1,454–3,056)
UACR > 300 мг/г	1,501 (1,056–1,853)	2,075 (1,133–3,082)	2,005 (1,261–2,695)
Е/е' среднее > 14	1,573 (1,189–1,973)	2,176 (1,306–3,412)	1,770 (1,148–2,546)
ГЛЖ	1,640 (1,203–2,265)	2,175 (1,229–4,026)	1,934 (1,214–3,175)
CAV11 ≥ 9	1,465 (1,089–1,983)	1,875 (1,084–3,347)	1,749 (1,113–2,808)
Когнитивные нарушения + деменция	1,499 (1,124–1,887)	1,851 (1,085–2,924)	1,642 (1,050–2,380)

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, UACR – Urine Albumin-Creatinine Ratio, Е – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, е' – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, CAV11 – сердечно-лodgeечно-сосудистый индекс.

исследованиях, но и по данным ЭхоКГ и концентрации в крови натрийуретического пропептида, с различными формами НКВИ. Поэтому результаты нашего исследования расходятся с данными работы М.М. Maestre-Muñiz et al. (2021), которые показали, что частота встречаемости «новой» ХСН составила лишь 2,0 % через год после НКВИ среди 766 пациентов [14]. Верификация нами впервые выявленной ХСН в соответствии с российскими клиническими рекомендациями позволила обнаружить данную патологию у 18 % больных ГБ через 4,5 месяца после НКВИ, которая продемонстрировала увеличение ОР развития как тяжелых форм НКВИ, так и постковидного синдрома. По данным литературы, затяжное течение НКВИ развивается у 10–35 % больных с различными фенотипами его развития [15; 16]. Определение факторов риска, патогенетических механизмов этих фенотипов будет иметь решающее значение для обоснования выбора стратегии и тактики ведения таких больных [17].

Нами было показано, что возрастание натрийуретического пропептида, независимо

от наличия ХСН, также связано с увеличением ОР развития различных форм НКВИ. Наши данные согласуются с некоторыми исследованиями, в которых было обнаружено, что инфекция COVID-19 может повышать уровень в сыворотке крови NT-proBNP и BNP не только при наличии ХСН, но и за счет инфекционных осложнений, поражения легких, почек [18; 19].

Полученные нами данные о негативном влиянии инсулинотерапии на течение НКВИ у больных СД2 подтверждаются результатами метаанализа 66 наблюдательных исследований, где было показано, что использование инсулина может представлять высокий риск различных осложнений НКВИ, особенно у пожилых пациентов, поэтому необходимо проявлять осторожность [20]. В отличие от наших данных, авторы предположили, что применение препаратов сульфонилмочевин имеет нейтральный эффект. Эти результаты должны быть подтверждены в будущих клинических исследованиях.

Как и в нашем исследовании, в метаанализе 33 наблюдательных исследований об-

наружено, что пациенты, получающие ИАПФ или АРА, имеют снижение риска госпитализации, снижение тяжести пневмонии COVID-19, меньшую потребность в механической вентиляции и общее снижение смертности [21]. Данные о возможном профилактическом эффекте класса АРНИ у больных НКВИ практически отсутствуют. В нашем исследовании была объединенная группа больных, получающих ИАПФ, АРА, АРНИ. Поэтому мы предполагаем, что класс АРНИ как минимум обладает нейтральным эффектом в отношении риска развития тяжелых форм НКВИ и постковидного синдрома. Авторы метаанализа вносят дополнительную информацию о том, что вариант НКВИ Omicron теоретически более заразен и был связан с повышенными негативными клиническими исходами у тех, кто недостаточно лечился ИАПФ/АРА. Большая часть литературы поддерживает текущие руководящие принципы в этом направлении.

Ряд авторов считает, что COVID-19 является еще недооцененным модификатором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая такие факторы риска, как артериальная гипертензия [22]. Подтверждая связь НКВИ с АГ, как это показано в других исследованиях [23], наше исследование отличается тем, что мы рассматриваем не просто ассоциацию наличия ГБ или повышенного АД и различных форм НКВИ, а взаимосвязь высокого среднесуточного пульсового АД и патологических моделей суточного ритма АД, таких как Non-dipper, Night-peaker, маскированной ночной АГ с НКВИ тяжелого течения и постковидным синдромом. Эти данные практически в литературе отсутствуют.

Снижение фильтрационной функции почек у больных в острый период НКВИ неоднократно представлено в литературе. В настоящее время все больше и больше накапливается сведений о снижении клубочковой фильтрации в период наблюдения от 6 до

12 месяцев даже у пациентов без каких-либо признаков острого почечного повреждения в течение острой фазы [24], что мы также показали у больных ГБ в данном исследовании. Авторы обзора опасаются, что для таких больных нет никаких руководящих принципов, регулирующих период наблюдения или терапевтические альтернативы. Авторы также считают, что бремя COVID-19 для почек еще предстоит определить. Будущие перспективные крупномасштабные исследования необходимы с длительными последующими периодами оценки состояния почек с помощью таких параметров, как биопсия, анализ мочи, измерение креатинина в сыворотке крови и цистатина С, оценка клубочковой функции почек.

Вызывает большой научный интерес вопрос: каким образом происходит ремоделирование СС системы у больных, перенесших НКВИ? В данном исследовании мы показали, что у больных ГБ, независимо от клинической формы НКВИ, уже в течение 4,5 мес. нарастает диастолическая дисфункция и увеличивается риск ГЛЖ без статистического снижения ФВ ЛЖ. В предыдущих работах мы продемонстрировали, что развитие ХСН у больных с одышкой ассоциируется и с дисфункцией правого желудочка [25]. Часть наших данных согласуется с метаанализом 21 наблюдательного исследования, где была определена связь постковидного синдрома с увеличением ММЛЖ и правожелудочковой дисфункцией [26]. Но авторы также отметили и уменьшение ФВ ЛЖ у пациентов с историей госпитализации в отделения интенсивной терапии. Особенно важен вывод, что ХСН после инфекции SARS-CoV-2 сохранялась у выздоровевших пациентов даже через год. Будущие исследования необходимы для определения биологических механизмов, лежащих в основе долгосрочных сердечно-сосудистых последствий COVID-19.

Нами в исследовании было доказано, что истинная артериальная жесткость, измеренная с помощью индекса CAVI1, статистически значимо увеличивается независимо от клинических форм НКВИ, в том числе при long-COVID. Клинические исследования других авторов также выявили, что скорость пульсовой волны в плечелодыжечном и каротидно-фemorальном сегментах, индексы артериальной жесткости значительно выше у пациентов с COVID-19, чем у контрольных участников без COVID-19 в острой фазе [27; 28]. Хотя точные механизмы, лежащие в основе эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19, полностью не ясны, эндотелиальная дисфункция может быть вызвана сочетанием прямых эффектов SARS-CoV-2 и вторичных эффектов системного воспаления, вызванного COVID-19, на сосудистый эндотелий [29]. Результаты нескольких наблюдательных исследований продемонстрировали возможность того, что сосудистая дисфункция, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, частично улучшается, но не полностью возвращается к исходному уровню, что приводит к сохранению сосудистой дисфункции после инфекции SARS-CoV-2 [30–32], как и было найдено в нашем исследовании. Ожидается, что изменения образа жизни у больных, перенесших НКВИ, также улучшат функцию сосудов в зависимости от АД, тем самым предотвращая прогрессирование атеросклероза [33; 34]. Результаты исследования R.J. Skow et al. (2022) показали, что сосудистая функция не была нарушена у участников, которые были вакцинированы против COVID-19, но были инфицированы вариантом Omicron SARS-CoV-2 [35].

Выводы

Вакцинация от НКВИ у больных ГБ снижает ОР развития не только НКВИ на 87 %, но и НКВИ-пневмонии с госпитализа-

цией и длительного постковидного синдрома. Доказано, что ожирение с ИМТ > 30 г/м², атеросклероз любых локализаций, СД2 увеличивают ОР развития различных форм НКВИ, в том числе затяжного течения более 12 недель. Впервые выявленная ХСН, верифицированная не только по клиническим симптомам, но и по данным ЭхоКГ и концентрации Nt-proBNP в крови, увеличивает ОР развития НКВИ на 48,2 %, НКВИ-пневмонии с госпитализацией и затяжного течения НКВИ – более чем в 2 раза. Увеличение Nt-proBNP > 125 пг/мл у больных ГБ даже без ХСН взаимосвязано с развитием различных форм НКВИ, в том числе с постковидным синдромом. Применение блокаторов РААС, двойной комбинированной антигипертензивной терапии у больных ГБ снижало ОР развития как НКВИ, НКВИ-пневмонии с госпитализацией, так и затяжного течения НКВИ в среднем от 30 до 50 %. Использование препаратов сульфонилмочевины и/или инсулинотерапии ассоциировалось у больных ГБ и СД2 с увеличением ОР развития НКВИ на 73,6 %, НКВИ-пневмонии с госпитализацией – более чем в 4 раза, затяжного течения НКВИ – почти в 3 раза. ПАД и аномальные модели суточного ритма САД и ДАД ассоциировались с увеличением ОР как острых, так и хронических форм НКВИ длительного течения. НКВИ-пневмония с госпитализацией и постковидный синдром взаимосвязаны с увеличением ОР патологических изменений всех органов-мишеней у больных ГБ в сравнении с больными, перенесшими НКВИ без осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Harrison S.L., Buckley B.J.R., Rivera-Caravaca J.M., Zhang J., Lip G.Y.H. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of system-

atic reviews. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021; 7 (4): 330–339. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcab029

2. *Laddu D.R., Biggs E., Kaar J., Khandanga S., Alman R., Arena R.* The impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular health behaviors and risk factors: A new troubling normal that may be here to stay. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023; 76: 38–43. DOI: 10.1016/j.pcad.2022.11.017

3. *Miyashita K., Hozumi H., Furubasbi K., Nakatani E., Inoue Y., Yasui H. et al.* Changes in the characteristics and outcomes of COVID-19 patients from the early pandemic to the delta variant epidemic: a nationwide population-based study. *Emerg Microbes Infect.* 2023; 12 (1): 2155250. DOI: 10.1080/22221751.2022.2155250

4. *Yong S.J.* Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021; 53 (10): 737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397

5. *Astin R., Banerjee A., Baker M.R., Dani M., Ford E., Hull J.H. et al.* Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp Physiol*. 2023; 108 (1): 12–27. DOI: 10.1113/EP090802

6. *Brogan M., Ross M.J.* COVID-19 and Kidney Disease. *Annu Rev Med*. 2023; 74: 1–13. DOI: 10.1146/annurev-med-042420-104753

7. *Almamlouk R., Kashour T., Obeidat S., Bois MC, Maleszewski J.J., Omrani O.A. et al.* COVID-19-Associated cardiac pathology at the postmortem evaluation: a collaborative systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28 (8): 1066–1075. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.03.021

8. *Jannasz I., Pruc M., Rabnama-Hezavah M., Targowski T., Olszewski R., Feduniw S. et al.* The Impact of COVID-19 on Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023; 12 (17): 5747. DOI: 10.3390/jcm12175747

9. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арutyunov Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия

у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 / *Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al.* Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786

10. *Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A. et al.* 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023; 41 (12): 1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480

11. *Ceban F., Kulzbabayeva D., Rodrigues N.B., Di Vincenzo J.D., Gill H., Subramaniapillai M. et al.* COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2023; 111: 211–229. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.03.022

12. *Zhou Y., Chi J., Lv W., Wang Y.* Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diabetes Metab Res Rev*. 2021; 37 (2): e3377. DOI: 10.1002/dmrr.3377

13. *Vilaplana-Carnerero C., Giner-Soriano M., Domínguez À., Morros R., Pericas C., Àlamo-Junquera D. et al.* Atherosclerosis, Cardiovascular Disease, and COVID-19: A Narrative Review. *Biomedicine*. 2023; 11 (4): 1206. DOI: 10.3390/biomedicine11041206

14. *Maestre-Muñiz M.M., Arias Á., Mata-Vázquez E., Martín-Toledano M., López-Larramona G., Ruiz-Chicote A.M. et al.* Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge. *J Clin Med*. 2021; 10 (13): 2945. DOI: 10.3390/jcm10132945

15. Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F., Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.* 2022; 43 (11): 1157–1172. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031
16. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21 (3): 133–146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2
17. Izquierdo-Pujol J., Morón-López S. The importance of post-COVID condition phenotypes characterization to decipher the mechanisms underlying this post-viral syndrome. *World J Pediatr.* 2024. DOI: 10.1007/s12519-024-00812-3
18. Samad M., Malempati S., Restini C.B.A. Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions. *Yale J Biol Med.* 2023; 96 (1): 137–149. DOI: 10.59249/NCST6937
19. Zhu Z., Wang M., Lin W., Cai Q., Zhang L., Chen D. et al. Cardiac biomarkers, cardiac injury, and comorbidities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Immun Inflamm Dis.* 2021; 9 (4): 1071–1100. DOI: 10.1002/iid3.471
20. Song Z.H., Huang Q.M., Xu S.S., Zhou J.B., Zhang C. The Effect of Antihyperglycemic Medications on COVID-19: A Meta-analysis and Systematic Review from Observational Studies. *Ther Innov Regul Sci.* 2024; 58 (4): 773–787. DOI: 10.1007/s43441-024-00633-6
21. Felber R., New W., Riskin S.I. SARS-CoV-2 and the Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin 2 Receptor Blocker Utilization and a Shift Towards the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Classical Pathway. *Cureus.* 2024; 16 (3): e55563. DOI: 10.7759/cureus.55563
22. Vosko I., Zirlík A., Bugger H. Impact of COVID-19 on Cardiovascular Disease. *Viruses.* 2023; 15 (2): 508. DOI: 10.3390/v15020508
23. Qian Z., Li Z., Peng J., Gao Q., Cai S., Xu X. Association between hypertension and prognosis of patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hypertens.* 2022; 44 (5): 451–458. DOI: 10.1080/10641963.2022.2071914
24. Copur S., Berkkan M., Basile C., Tuttle K., Kanbay M. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? *J Nephrol.* 2022; 35 (3): 795–805. DOI: 10.1007/s40620-022-01296-y
25. Масалкина О.В., Козиолова Н.А., Сюзева Н.М. Распространенность и характеристика впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал* 2023; 28 (3): 5385. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5385 / Masalkina O.V., Koziołova N.A., Syuzeva N.M. Prevalence and characteristics of newly diagnosed heart failure in patients with shortness of breath after coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology* 2023; 28 (3): 5385. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5385
26. Rahmati M., Koyanagi A., Banitalebi E., Yon D.K., Lee S.W., Il Shin J., Smith L. The effect of SARS-CoV-2 infection on cardiac function in post-COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2023; 95 (1): e28325. DOI: 10.1002/jmv.28325
27. Oliveira M.R., Back G.D., da Luz Goulart C., Domingos B.C., Arena R., Borghi-Silva A. Endothelial function provides early prognostic information in patients with COVID-19: a cohort study. *Respiratory Med.* 2021; 185: 106469. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106469
28. Schnaubelt S., Oppenauer J., Tihanyi D., Mueller M., Maldonado-Gonzalez E., Zejnilovic S. et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *J Intern Med.* 2021; 290: 437–443. DOI: 10.1111/joim.13275
29. Marubashi T., Higashi Y. Pathophysiological Association of Endothelial Dysfunction

with Fatal Outcome in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (10): 5131. DOI: 10.3390/ijms22105131

30. Oikonomou E., Souvaliotis N., Lampasas S., Siasos G., Poulakou G., Theofilis P. et al. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: a prospective cohort study. *Vasc Pharmacol*. 2022; 144: 106975. DOI: 10.1016/j.vph.2022.106975

31. Ikonomidis I., Lambadiari V., Mitrakou A., Kountouri A., Katogiannis K., Thymis J. et al. Myocardial work and vascular dysfunction are partially improved at 12 months after COVID-19 infection. *Eur J Heart Fail*. 2022; 24: 727–9. DOI: 10.1002/ejhf.2451

32. Zanolì L., Gaudio A, Mikbailidis D.P., Katsiki N., Castellino N., Lo Cicero L. et al. Vascular dysfunction of COVID-19 is partially reverted in the long-term. *Circulation Res*. 2022; 130: 1276–85. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.320460

33. Hall M.E., Cohen J.B., Ard J.D., Egan B.M., Hall J.E., Lavie C.J. et al. Weight-loss strategies for prevention and treatment of hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hyperten-*

sion. 2021; 78: e38–50. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000202

34. Marubashi T., Higashi Y. Cardiovascular risk in patients receiving antihypertensive drug treatment from the perspective of endothelial function. *Hypertension Res: Off J Jpn Soc Hypertension*. 2022; 45: 1322–33. DOI: 10.1038/s41440-022-00936-x

35. Skow R.J., Nandadeva D., Grotle A.K., Stephens B.Y., Wright A.N., Fadel P.J. Impact of breakthrough COVID-19 cases during the omicron wave on vascular health and cardiac autonomic function in young adults. *Am J Physiol Heart Circulatory Physiol*. 2022; 323: H59–64. DOI: 10.1152/ajpheart.00189.2022

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 05.08.2024

Одобрена: 25.08.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Состояние органов-мишеней у больных гипертонической болезнью, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Н.М. Сюзева, Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина, О.В. Масалкина // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 5–23. DOI: 10.17816/pmj4165-23

Please cite this article in English as: Syuzeva N.M., Koziolova N.A., Chernyavina A.I., Masalkina O.V. The condition of target organs in patients with hypertension after new coronavirus infection. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 5-23. DOI: 10.17816/pmj4165-23

Научная статья

УДК 616.71/72-007.24-06: [616-056.52+616.441-008.64]-055.2-06: 616-009.7

DOI: 10.17816/pmj41624-32

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН С ОСТЕОАРТРОЗОМ НА ФОНЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ГИПОТИРЕОЗА

Я.В. Королева*, Н.С. Тарбеева, Е.Н. Смирнова, Н.В. Селянина

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация*

PAIN SYNDROME IN WOMEN WITH OSTEOARTHRITIS AGAINST THE BACKGROUND OF OVERWEIGHT AND HYPOTHYROIDISM

Ya.V. Koroleva*, N.S. Tarbeeva, E.N. Smirnova, N.V. Selyanina

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить болевой синдром и его связь с клинико-лабораторными и функциональными изменениями у женщин с остеоартрозом (ОА) на фоне избыточной массы тела и гипотиреоза.

Материалы и методы. В исследование были включены 43 женщины с установленным диагнозом ОА, с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м² и в возрасте от 40 до 65 лет. Пациенток разделили на две группы по функции щитовидной железы: группа 1 – 18 женщин с первичным медикаментозно компенсированным гипотиреозом, группа 2 – 25 пациенток без патологии щитовидной железы.

Всем проведено физикальное, лабораторно-инструментальное обследование с оценкой тиреоидного статуса (ТТГ, свободный Т₄, свободный Т₃). Помимо этого в работе учитывались показатели фосфорно-кальциевого обмена: кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, паратгормон, β -crosslaps, а также показатели неспецифического воспаления: С-реактивный белок (СРБ), общий анализ крови (ОАК). Наличие ОА и его выраженность были подтверждены рентгенографией пораженных суставов в двух проекциях. Выраженность болевого синдрома определялась по визуально-аналоговой шкале оценки боли (ВАШ), с помощью альгофункционального индекса Лекена, а также Мак-Гилловского опросника.

© Королева Я.В., Тарбеева Н.С., Смирнова Е.Н., Селянина Н.В., 2024

тел. +7 902 803 96 39

e-mail: yana_sun85@mail.ru

[Королева Я.В. (*контактное лицо) – ассистент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0009-0006-0996-9426; Тарбеева Н.С. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0009-0009-4505-7610; Смирнова Е.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-2727-5226; Селянина Н.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-2317-7808].

© Koroleva Ya.V., Tarbeeva N.S., Smirnova E.N., Selyanina N.V., 2024

tel. +7 902 803 96 39

e-mail: yana_sun85@mail.ru

[Koroleva Ya.V. (*contact person) – Assistant of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0009-0006-0996-9426; Tarbeeva N.S. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID:0009-0009-4505-7610; Smirnova E.N. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0003-2727-5226; Selyanina N.V. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0000-0002-2317-7808].

Статистическая обработка проведена с применением интегрированного пакета для статистического анализа Statistica 10.

Результаты. Выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ, альгофункционального индекса Лекена, Мак-Гилловского опросника была значительной у пациенток в обеих группах. Однако показатели шкал болевого синдрома были выше у женщин с компенсированным гипотиреозом и коррелировали с маркерами неспецифического воспаления, а также с длительностью гипотиреоза, что свидетельствует о значительном вкладе нарушения тиреоидной функции в выраженность клинико-функциональных изменений при ОА.

Выводы. Несмотря на медикаментозную компенсацию гипотиреоза у пациенток с остеоартрозом на фоне избыточной массы тела более выражены клинико-лабораторные и функциональные изменения в виде усиления интенсивности болевого синдрома, снижения порога болевой чувствительности.

Ключевые слова. Остеоартроз, первичный гипотиреоз, ожирение, боль, витамин D, вторичный гиперпаратиреоз.

Objective. To evaluate pain syndrome and its relationship with clinical, laboratory and functional changes in women with osteoarthritis (OA) due to overweight and hypothyroidism.

Materials and methods. 43 women diagnosed with OA, with a body mass index (BMI) ≥ 27 kg/m² aged from 40 to 65 were included in the study. The patients were divided into 2 groups depending on the thyroid gland function: group 1 contained 18 patients with primary medically compensated hypothyroidism, group 2 consisted of 25 patients without thyroid gland disorders.

A physical, laboratory and instrumental examination with the assessment of thyroid status (TSH, free T4, free T3) was carried out in all the patients. Indicators of phosphorus-calcium metabolism: total calcium, ionized calcium, phosphorus, parathyroid hormone, β -crosslaps were also taken into account, as well as indicators of nonspecific inflammation: C-reactive protein (CRP), Complete Blood Count (CBC).

The presence of OA and its severity were confirmed by the radiography of the affected joints in 2 projections. The severity of pain was determined using the visual analogue pain scale (VAS), the algofunctional Lequesne index, and with the help of the McGill questionnaire. Statistical processing was carried out by the integrated package for statistical analysis "Statistica 10".

Results. The study revealed severe pain syndrome according to the VAS scale, the Lequesne algofunctional index and the McGill questionnaire in patients of both groups. However, pain scale scores were higher in women with compensated hypothyroidism and correlated with markers of a nonspecific inflammation, as well as with the duration of hypothyroidism, which proves that the effect of thyroid function disorders on the severity of clinical and functional changes in OA is significant.

Conclusions. Despite of drug compensation for hypothyroidism, patients with osteoarthritis and overweight have more pronounced clinical, laboratory and functional changes in the form of increased intensity of pain syndrome and decreased pain sensitivity threshold.

Keywords. Osteoarthritis, primary hypothyroidism, obesity, pain, vitamin D, secondary hyperparathyroidism.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) признан наиболее распространенным заболеванием суставов и является одной из главных причин ограничения физической активности среди лиц старше 40 лет, что связано с болевым синдромом [1]. Боль приводит к нарушению подвижности, ухудшает качество жизни, способствует инвалидизации и является зна-

чимым предиктором риска ранней смертности [2].

Болевой синдром при ОА возникает в результате патологических изменений в периапфизарных тканях: трабекулярные микропереломы, костный венозный застой, внутримедулярная гипертензия, повышение давления на субхондральную кость, спазм околоуставных мышц, изменение внутрисуставных связок и раздражение окружаю-

щих тканей остеофитами. Классически болевой синдром при ОА является ноцицептивным. Хроническое воспаление при ОА способствует увеличению количества Na^+ -каналов в нервных волокнах, сопровождаясь возрастанием частоты появления нервных импульсов, вследствие чего нарушаются контроль и модуляция боли. Усиление возбудимости периферических ноцицепторов приводит к стимуляции ангиогенеза и прорастанию новых чувствительных волокон в ткани сустава и развитию периферической сенситизации. Длительно существующая периферическая сенситизация приводит к развитию центральной сенситизации в результате самопроизвольной возбудимости центральных болевых нейронов (в нейронах ствола мозга, передней поясной зоны, правой дорзолатеральной префронтальной коры, левой средней фронтальной извилины и левой латеральной затылочной области). Наличие нейропатической боли может быть связано не только с центральной сенситизацией, но и с травмированием иннервирующих сустав чувствительных нервных волокон поврежденной субхондральной костной пластинкой [3]. Таким образом, генез боли при ОА имеет смешанный характер и является наиболее частым и выраженным симптомом, помимо утренней скованности, уменьшения объема движений, отека, хруста и нестабильности суставов.

Ожирение является одним из основных факторов риска развития и более быстрого прогрессирования ОА [1]. Возрастание индекса массы тела (ИМТ) на каждые 5 единиц увеличивает риск развития ОА коленных суставов на 35 % [4], что также подтверждается данными Роттердамского когортного исследования (3585 человек в течение 6 лет), где было установлено, что ИМТ уже более 27 кг/м^2 значимо связан с прогрессированием рентгенологических проявлений гонартроза в виде сужения суставной щели на 1,5 мм [5].

По данным M. Sakir et al. (2008), нарушения опорно-двигательного аппарата часто выявляются у пациентов с гипотиреозом [6]. Распространенность гипотиреоза составляет от 0,1 до 10 % [7]. Результаты исследования турецких ученых показывают отрицательное влияние некомпенсированного гипотиреоза на толщину дистального хряща бедренной кости по данным ультрасонографии [8]. Работ, посвященных анализу влияния компенсированного тиреоидного состояния на течение ОА, крайне мало.

Распространенность коморбидности ОА, избыточного веса и гипотиреоза может достигать 2–4 % в популяции и требует более тщательного исследования.

Цель исследования – оценить болевой синдром и его связь с клинико-лабораторными и функциональными изменениями у женщин с ОА на фоне избыточной массы тела и гипотиреоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 43 женщины с установленным диагнозом ОА, с $\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$ и в возрасте от 40 до 65 лет. Пациенток разделили на две группы по функции щитовидной железы: группа 1 – 18 женщин (средний возраст $52,6 \pm 7,6$ года) с первичным медикаментозно компенсированным гипотиреозом ($\text{TТГ} = 1,75 \pm 0,96 \text{ мкМЕ/мл}$) и группа 2 – 25 пациенток (средний возраст $52,7 \pm 7,8$ года) без патологии щитовидной железы ($\text{TТГ} = 1,8 \pm 0,9 \text{ мкМЕ/мл}$). Диагноз гипотиреоза устанавливался по анамнестическим данным (струмэктомия, наличие аутоиммунного тиреоидита), исходному уровню $\text{TТГ} > 4,0 \text{ мкМЕ/мл}$.

Всем пациенткам было проведено физикальное и лабораторное обследование: оценка тиреоидного статуса (TТГ , свободный (св. T_4), свободный T_3 (св. T_3), антитела к тире-

опероксидазе (АТ к ТПО)). Помимо этого в работе учитывались показатели фосфорно-кальциевого обмена: кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, паратгормон, В-crosslaps; а также показатели неспецифического воспаления: С-реактивный белок (СРБ), данные общего анализа крови (ОАК).

Наличие ОА и его выраженность были подтверждены рентгенографией пораженных суставов в двух проекциях. Выраженность болевого синдрома определялась по визуально-аналоговой шкале оценки боли (ВАШ) [9], с помощью альгофункционального индекса Лекена, а также Мак-Гилловского опросника. Мак-Гилловский опросник – инструмент не только количественной, но и качественной оценки боли, позволяющий получить более полную картину болевых ощущений. Опросник включает в себя три шкалы: сенсорную (перечень ощущений боли, состоит из первых 13 разделов, содержащих 52 слова-дескриптора), аффективную (воздействие боли на эмоциональное состояние, состоит из следующих шести разделов, содержащих 16 слов-дескрипторов) и эвалюативную (оценка интенсивности боли, соответствует 20-му разделу и включает пять характеристик). Анализ включал оценку трех показателей по шкалам: индекс числа выбранных дескрипторов (ИЧВД) – общее число выбранных вербальных характеристик; ранговый индекс боли (РИБ) – сумма порядковых номеров дескрипторов в каждом разделе; интенсивность боли – оценка по шкале интенсивности боли [10].

В исследование не включали женщин старше 65 лет, с сахарным диабетом, тяжелой сопутствующей патологией: печеночная недостаточность, онкологические заболевания, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушения ритма и проводимости, миокардит, дыхательная недостаточность, сепсис, беременность.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью интегрированного пакета для статистического анализа Statistica 10. Нормальность распределения

проверена по критерию Шапиро – Уилка. Результаты представлены в виде среднего и его ошибки ($M \pm SD$), а также в виде медианы $Me (Q_1 - Q_3)$. Оценка достоверности различий (p) между группами наблюдения проводилась с использованием непараметрических методов сравнения по количественным (критерий Манна – Уитни (U – критерий), t – критерий) и качественным характеристикам (критерий Пирсона (χ^2)). Для корреляционного анализа был использован критерий Спирмена (R). Различия показателей считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки обеих групп не отличались по данным объективного осмотра (табл. 1) и длительности ОА (рис. 1).

Таблица 1

Данные объективного осмотра по группам

Параметр	Группа 1, $n = 18$	Группа 2, $n = 25$	p
Вес, кг	$99,8 \pm 20,7$	$94,9 \pm 11,3$	0,703
Окружность талии (ОТ), см	$106,3 \pm 11,5$	$103,1 \pm 10,5$	0,490
Окружность бедер (ОБ), см	$122,1 \pm 11,7$	$117,5 \pm 7,7$	0,276
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$36,9 \pm 6,6$	$36,1 \pm 4,5$	0,872

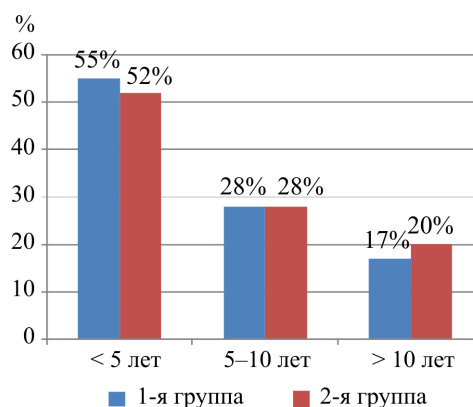


Рис. 1. Распределение длительности ОА по группам

Большинство пациенток в обеих группах страдали гонатрозом (67 % ($n = 12$) в 1-й группе и 84 % ($n = 21$) – во 2-й), реже коксартрозом (22 % ($n = 4$) пациенток в 1-й группе, 12 % ($n = 3$) – во 2-й), определялись единичные случаи ОА голеностопных суставов и плечевых суставов. При оценке степени тяжести рентгенологических изменений ОА в обеих группах превалировала 1-я стадия по Келлгрону – Лоренсу (72 % ($n = 13$) в 1-й группе, и в 60 % ($n = 15$) – во 2-й ($\chi^2 = 0,688$; $p = 0,407$)). Вторая рентгенологическая стадия регистрировалась чаще у пациенток 2-й группы (36 % ($n = 9$)) при наличии таковой только у одной пациентки 1-й группы ($\chi^2 = 13,361$; $p < 0,001$). Третья рентгенологическая стадия по Келлгрону – Лоренсу была выявлена в 22 % ($n = 4$) в 1-й группе, а во 2-й только в одном случае ($\chi^2 = 3,382$; $p = 0,05$). Выявлена зависимость между степенью ожирения и рентгенологической стадией ОА ($R = 0,502$; $p = 0,02$) во 2-й группе. Отмечена достоверная связь длительности ОА и уровня св.Т₄ у пациенток 1-й группы ($R = -0,815$; $p = 0,01$), что подтверждает негативное влияние недостаточности тиреоидных гормонов на течение ОА.

Проведено сравнение показателей неспецифического воспаления у пациенток обеих групп, которое представлено в табл. 2.

Таблица 2

**Показатели неспецифического
воспаления по группам**

Показатель	Группа 1, $n = 18$	Группа 2, $n = 25$	P
СРБ, мг/л	$4,6 \pm 2,5$	$3,7 \pm 2,9$	0,094
СОЭ, мм/ч	14 (10–23)	13 (7–25)	0,523
Лейкоциты, 10^9 /л	$6,3 \pm 1,3$	$6 \pm 1,9$	0,241
Нейтрофилы, %	$53,9 \pm 8,4$	$51 \pm 7,8$	0,255

Маркеры неспецифического воспаления были связаны с клинико-функциональными проявлениями ОА. Уровень СОЭ напрямую

коррелировал с рентгенологической стадией ОА ($R = 0,613$; $p = 0,02$) в 1-й группе. Интересным оказался факт наличия взаимосвязи между уровнем СРБ и АТ к ТПО ($R = 0,633$; $p = 0,036$) у пациенток с компенсированным гипотиреозом и ОА. Уровень АТ к ТПО у пациенток в 1-й группе составлял 121,9 (0,7–281,7) МЕ/мл, а во 2-й – 0,54 (0,2–2,78) МЕ/мл.

Анализ фосфорно-кальциевого обмена у пациенток обеих групп выявил наличие недостаточности витамина D в 72 % случаев. Гиперпаратиреоз зафиксирован в 1-й группе у 56 % пациенток ($n = 11$), и у 20 % ($n = 5$) – во 2-й ($\chi^2 = 7,750$; $p = 0,006$). Уровень паратормона был достоверно выше у пациенток 1-й группы при равных средних значениях кальция и витамина D (табл. 3).

В исследовании установлена отрицательная связь уровня витамина D с АТ к ТПО ($R = -0,539$; $p = 0,046$) в 1-й группе. Уровень маркера костной резорбции β -crosslaps коррелировал с рентгенологической стадией ОА ($R = 0,613$; $p = 0,039$), с числом АТ к ТПО ($R = 0,666$; $p = 0,018$) в 1-й группе пациенток.

Степень болевого синдрома по альгофункциональному индексу Лекена составляла $8,44 \pm 4,24$ и $7,24 \pm 3,37$ балла соответственно, что соответствует тяжелой степени клинко-функциональных нарушений при ОА в обеих группах. Получена отрицательная корреляция индекса Лекена и витамина D в обеих группах ($R = -0,642$, $p = 0,004$; $R = -0,424$, $p = 0,03$ соответственно). Выявлена взаимосвязь в 1-й группе индекса Лекена с уровнем СОЭ ($R = 0,574$; $p = 0,03$) и показателем ОТ ($R = 0,629$; $p = 0,005$). При оценке лабораторно-функциональных показателей 2-й группы отмечена достоверная положительная связь между индексом Лекена и рентгенологической стадией ОА ($R = 0,468$; $p = 0,04$), степенью ожирения ($R = 0,484$; $p = 0,003$), и отрицательная – с общим кальцием ($R = -0,712$; $p = 0,0001$), ионизированным кальцием ($R = -0,476$; $p = 0,02$).

Таблица 3

Показатели фосфорно-кальциевого обмена по группам

Параметр	Группа 1, <i>n</i> = 18	Группа 2, <i>n</i> = 25	<i>P</i>
Кальций общий, ммоль/л	2,39 ± 0,11	2,34 ± 0,09	0,259
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,18 ± 0,08	1,21 ± 0,07	0,166
Фосфор, ммоль/л	1,17 ± 0,13	1,15 ± 0,19	0,347
Паратгормон, пг/мл	79,3 ± 35,6	56,1 ± 20,4	0,027
Витамин D, нг/мл	24,1 ± 9,1	27,1 ± 15,4	0,614
β-crosslaps, нг/мл	0,489 ± 0,261	0,514 ± 0,2	0,389

Таблица 4

Результаты Мак-Гилловского опросника боли

Показатель		Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Сенсорная шкала, балл	ИЧВД	6,33 ± 1,94	5,56 ± 1,95	0,192
	РИБ	10,3 ± 4,25	8 ± 3,38	0,06
Аффективная, балл	ИЧВД	1,78 ± 1,26	1,32 ± 0,95	0,247
	РИБ	3 (2–4)	1 (1–3)	0,124
Эвалюативная, балл	ИЧВД	1,83 ± 0,99	1,36 ± 0,49	0,161
	РИБ	3,17 ± 1,04	2,12 ± 1,2	0,008
Шкала интенсивности боли (ИБ), балл		2,44 ± 0,51	1,92 ± 0,4	0,009

Выраженность болевого синдрома по ВАШ превалировала в 1-й группе женщин $6,05 \pm 1,8$ vs $5,1 \pm 1,7$ балла ($p = 0,09$). У них же установлена прямая корреляция баллов ВАШ с СОЭ ($R = 0,613$; $p = 0,015$). Во 2-й группе длительность течения ОА и ВАШ напрямую зависели друг от друга ($R = 0,418$; $p = 0,02$).

Анализ Мак-Гилловского опросника боли показал превалирование выраженности болевого синдрома у пациенток 1-й группы (табл. 4).

Наибольшее отличие получено по РИБ сенсорной и эвалюативной шкал. Пациентки с гипотиреозом указывали большее число характеристик болевого синдрома (колющая, жгучая и т.д.) и ее выраженность. Пациентки 1-й группы имели значимые взаимосвязи показателей основных шкал Мак-Гилловского опросника: положительная связь

между показателями сенсорной шкалы и длительностью ОА ($R = 0,512$; $p = 0,03$), СОЭ ($R = 0,518$; $p = 0,047$). Показатель РИБ сенсорной шкалы напрямую коррелировал с длительностью гипотиреоза ($R = 0,586$; $p = 0,04$), а снижение уровня св.Т₃ сопровождалось увеличением ИЧВД аффективной шкалы ($R = -0,673$; $p = 0,046$) и нарастанием ИБ ($R = -0,866$; $p = 0,002$). Показатели аффективной шкалы (ИЧВД, РИБ) в 1-й группе напрямую связаны с уровнем β-crosslaps ($R = 0,528$; $p = 0,02$ и $R = 0,684$; $p = 0,003$ соответственно), а РИБ аффективной шкалы – с уровнем паратгормона ($R = 0,589$; $p = 0,01$). Показатели ИЧВД, РИБ сенсорной шкалы коррелировали с уровнем паратгормона ($R = 0,780$, $p = 0,0001$ и $R = 0,698$, $p = 0,001$ соответственно) в 1-й группе.

У пациенток в данном исследовании выраженность болевого синдрома по шкале

ВАШ, альгофункционального индекса Леке-на, Мак-Гилловского опросника была значительной в обеих группах. Однако показатели шкал болевого синдрома были выше у женщин с компенсированным гипотиреозом и коррелировали с маркерами неспецифического воспаления, а также с длительностью гипотиреоза, что свидетельствует о значительном вкладе нарушения тиреоидной функции в выраженность клинико-функциональных изменений при ОА. Вторичный гиперпаратиреоз на фоне недостаточности витамина D достоверно чаще регистрировался у пациенток 1-й группы. Эти показатели сопровождалась более высокими значениями основных шкал оценки болевого синдрома. В ряде исследований выявлено, что низкий уровень витамина D в сыворотке связан с повышенным риском прогрессирования ОА коленного сустава [11]. Недостаточность витамина D играет важную роль в нарушении костного метаболизма, так как приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике, что способствует повышению уровня паратгормона и увеличению резорбции костной ткани. Выявлена положительная зависимость маркера костной резорбции (b-crosslaps) и чувствительности к боли у пациенток в группе с компенсированным гипотиреозом.

Интересным оказался факт наличия обратной зависимости между уровнем витамина D и АТ к ТПО, что может отражать внескелетные эффекты витамина D [12]. Одна из частых причин гипотиреоза – аутоиммунный тиреоидит – вследствие не только выработки аутоантител к ткани щитовидной железы, но и повышенной продукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α – ФНО α , FasL и TRAIL), приводящих к стойкому снижению функции щитовидной железы [13]. Установлено значение влияния тиреоидных гормонов на регулирование хондрогенеза и

минерализацию кости [8]. Наличие обратной зависимости длительности ОА и уровня св.Т₄, интенсивности болевого синдрома и уровня св.Т₃ может свидетельствовать о неблагоприятном влиянии гипотиреоза на течение ОА, несмотря на медикаментозную компенсацию.

Выводы

1. Выраженность болевого синдрома у пациенток с остеоартрозом и избыточной массой тела напрямую зависит от длительности течения остеоартроза, показателей неспецифического воспаления, рентгенологической стадии, недостаточности витамина D.

2. Несмотря на медикаментозную компенсацию гипотиреоза, у пациенток с остеоартрозом на фоне избыточной массы тела более выражены клинико-лабораторные и функциональные изменения в виде усиления интенсивности болевого синдрома, снижения порога болевой чувствительности. Показатели интенсивности боли коррелировали с низкими значениями Т₄ и Т₃, длительностью гипотиреоза. У пациенток с остеоартрозом и ожирением при наличии медикаментозно компенсированного гипотиреоза установлена прямая взаимосвязь показателей маркера костной резорбции с рентгенологической стадией остеоартроза и аффективной шкалой Мак-Гилловского опросника, что может свидетельствовать о наличии структурных изменений субхондральной кости, способствующих усилению интенсивности болевого синдрома и прогрессированию остеоартроза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Алексеева Л.И.* Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль мета-

болических нарушений. Ожирение и метаболизм 2019; 16 (2): 75–82 / *Alekseeva L.I.* New ideals about the pathogenesis of osteoarthritis, the role of metabolic disorders. *Obesity and Metabolism* 2019; 16 (2): 75–82 (in Russian).

2. *Филатова Е.С., Каратеев А.Е., Филатова Е.Г.* Механизм-направленная терапия боли при остеоартрите. Российский медицинский журнал 2018; 12 (II): 82–86 / *Filatova E.S., Karateev A.E., Filatova E.G.* Mechanism-targeted therapy for pain in osteoarthritis. *Russian Medical Journal* 2018; 12 (II): 82–86 (in Russian).

3. *Саварина В.А.* Нейропатический компонент болевого синдрома при остеоартрите. Проблемы здоровья и экологии 2018; 8–11 / *Savarina V.A.* Neuropathic component of pain syndrome in osteoarthritis. *Health and Ecology Problems* 2018; 8–11 (in Russian).

4. *Стребкова Е.А., Алексеева Л.И.* Остеоартроз и ожирение. Научно-практическая ревматология 2015; 53 (5): 542–52 / *Strebkova E.A., Alekseeva L.I.* Osteoarthritis and obesity. *Scientific and Practical Rheumatology* 2015; 53 (5): 542–52 (in Russian).

5. *Денисов Л.Н., Насонова В.А.* Ожирение и остеоартроз. Научно-практическая ревматология 2010; 3: 48–51 / *Denisov L.N., Nasonova V.A.* Obesity and osteoarthritis. *Scientific and Practical Rheumatology* 2010; 3: 48–51.

6. *Helmick C.G., Felson D.T., Lawrence R.C., Gabriel S. et al.* Estimates of prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis and Rheumatism 2008; 58 (1): 15–25.

7. *Бобушева Г.С., Зиддинова Л.М.* Ожирение и дисфункция щитовидной железы. Вестник КРСУ 2017; 17 (7): 110–13 / *Bobusheva G.S., Ziddinova L.M.* Obesity and thyroid dysfunction. *Bulletin of KRSU* 2017; 17 (7): 110–13 (in Russian).

8. *Gul Devrimsel, Munevver Serdaroglu Beyazal, Aysegul Kucukali Turkeyilmaz, Serap Baydur Sabir.* Ultrasonographic evaluation of the femoral cartilage thickness in patients with hypothyroidism. *Journal of physical therapy science* 2016; 28 (8): 2249–2252.

9. *Каракулова Ю.В.* Серотонин периферической крови как показатель интенсивности боли и степени депрессии при хронической головной боли напряжения. Боль 2006; 2: 22–24 / *Karakulova Yu.V.* Peripheral blood serotonin as an indicator of pain intensity and degree of depression during headache. *Pain* 2006; 2: 22–24 (in Russian).

10. *Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Алексеева Н.В., Сороковиков В.А.* Применение шкал и анкет в обследовании пациентов с дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника: методические рекомендации. Иркутск: ФГБУ «НЦПВХ» СО РАМН, 2013; 32 / *Byvaltsev V.A., Belykh E.G., Alekseeva N.V., Sorokovikov V.A.* The use of scales and questionnaires when examining patients with degenerative lesions of the lumbar spine: methodological recommendations. Irkutsk: Federal State Budgetary Institution “NTsRVKh” SB RAMS, 2013; 32 (in Russian).

11. *Celine Ward, Krysta Contino, Akshar Patel, et al.* The association of serum 25-hydroxyvitamin D status in patients with osteoarthritis in the primary care office. *North American Journal of Medical Sciences* 2016; 8 (1): 47–55.

12. *Mele C., Caputo M., Bisceglia A. et al.* Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Nutrients* 2020; 12 (5): E1444.

13. *Трошина Е.А.* Хронический аутоиммунный тиреоидит – «сигнальное заболевание» в составе мультиорганного аутоиммунного синдрома. Проблемы эндокринологии 2023; 69 (4): 4–10 / *Troshina E.A.* Chronic autoimmune thyroiditis is a “signal disease” as

part of a multiorgan autoimmune syndrome. *Problems of Endocrinology* 2023; 69 (4): 4–10 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 19.06.2024

Одобрена: 18.09.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Болевой синдром у женщин с остеоартрозом на фоне избыточной массы тела и гипотиреоза / Я.В. Королева, Н.С. Тарбеева, Е.Н. Смирнова, Н.В. Селянина // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 24–32. DOI: 10.17816/pmj41624-32

Please cite this article in English as: Koroleva Ya.V., Tarbeeva N.S., Smirnova E.N., Selyanina N.V. Pain syndrome in women with osteoarthritis against the background of overweight and hypothyroidism. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 24–32. DOI: 10.17816/pmj41624-32

Научная статья

УДК 616.28-008.55-036.868

DOI: 10.17816/pmj41633-42

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ВЕСТИБУЛЯРНЫМ И НЕВЕСТИБУЛЯРНЫМ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ

*И.И. Бородулина, Ю.В. Каракулова**

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH VESTIBULAR AND NON-VESTIBULAR DIZZINESS

*I.I. Borodulina, Yu.V. Karakulova**

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить качество жизни пациентов с вестибулярным и невестибулярным головокружением.

Материалы и методы. Обследованы 82 пациента с головокружением: 47 – с вестибулярным головокружением с установленным диагнозом периферической вестибулопатии, 35 – с невестибулярным головокружением, наблюдавшихся амбулаторно с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии 1–2-й стадии, сопоставимых по полу и возрасту. Оценка качества жизни проведена с использованием Вестибулярного опросника качества жизни (англ. Vestibular Rehabilitation Benefit Questionnaire – VRBQ). Впервые проведен сравнительный анализ качества жизни при вестибулярном и невестибулярном головокружении вследствие различных причин с использованием VRBQ. Статистический анализ результатов выполнен с применением программы Statistica 12.0, использованы непараметрические методы с учетом ненормального распределения выборки.

Результаты. Установлено значимое снижение качества жизни относительно состояния здоровья при любом типе головокружения. При вестибулярном головокружении отмечено ухудшение качества жизни на 53,2 [30,4; 73,0] %, при невестибулярном головокружении – на 39,5 [33,4; 51,7] %. У пациентов с вестибулярным головокружением, независимо от длительности приступа, более существенный вклад вносил сам симптом вращательного головокружения (66,7 [50,0; 72,3] %; $p = 0,002$), а также факт ограничения повседневной двигательной активности, ведущий к провокации вертиго (40,1 [30,1; 63,5] %; $p = 0,005$). Вклад психоэмоционального дискомфорта (состояния тревоги в связи с развившимся симптомом) был равно-

© Бородулина И.И., Каракулова Ю.В., 2024

тел. +7 912 884 40 07

e-mail: julia.karakulova@mail.ru

[Бородулина И.И. – ассистент кафедры оториноларингологии, ORCID: 0000-0002-3986-4354, Author ID: 1185430; Каракулова Ю.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-7536-2060, Author ID: 150242].

© Borodulina I.I., Karakulova Yu.V., 2024

tel. +7 912 884 40 07

e-mail: julia.karakulova@mail.ru

[Borodulina I.I. – Assistant of the Department of Otorhinolaryngology, ORCID: 0000-0002-3986-4354, Author ID: 1185430; Karakulova Yu.V. (*contact person) – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0000-0002-7536-2060, Author ID: 150242].

ценен ($p = 0,815$) у пациентов с вестибулярным (33,4 [16,7; 55,6] %) и невестибулярным (33,4 [27,8; 50,0] %) головокружением. В случае невестибулярного головокружения отмечена положительная корреляционная связь между суммарным дефицитом качества жизни и состоянием тревоги ($p = 0,598$; $p < 0,05$), что может свидетельствовать о повышенном риске формирования функциональных расстройств с клиникой головокружения на начальных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии.

Выводы. Рекомендовано изучение качества жизни пациентов с симптомом головокружения различной этиологии с использованием опросника VRBQ с целью повышения качества терапии и своевременной профилактики развития функциональных расстройств.

Ключевые слова. Качество жизни, вестибулярное головокружение, неустойчивость, персистирующее постурально-перцептивное головокружение.

Objective. To assess the quality of life of patients with vestibular (vertigo) and non-vestibular (instability) dizziness.

Materials and methods. 82 patients with dizziness were examined. 47 patients with vestibular dizziness (vertigo) who were diagnosed with peripheral vestibulopathy and 35 patients with non-vestibular dizziness (instability), observed on an outpatient basis with the diagnosis of stage 1-2 dyscirculatory encephalopathy, comparable in gender and age were among them. The assessment of the quality of life was carried out using the Vestibular Rehabilitation Benefit Questionnaire (VRBQ). A comparative analysis of the quality of life in patients with vestibular and non-vestibular dizziness due to various causes using VRBQ was carried out for the first time. Statistical data processing was performed by the Statistica 12.0 program, nonparametric methods were used, taking into account the abnormal sample distribution.

Results. A significant decrease in the quality of life in any type of dizziness relative to the health was revealed. In vestibular dizziness, a deterioration in the quality of life by 53.2 [30.4; 73.0] % was noted, in non-vestibular dizziness – by 39.5 [33.4; 51.7] %. In patients with vestibular dizziness (vertigo), the symptom of rotational vertigo itself, regardless of the duration of the attack, (66.7 [50.0; 72.3] %; $p = 0.002$), as well as the fact of restriction of daily motor activity, causing provocation of vertigo (40.1 [30.1; 63.5] %; $p = 0.005$), affected more significantly. The role of psychoemotional discomfort (anxiety associated with the symptom developed) in patients with vestibular dizziness (33.4 [16.7; 55.6] %) was equivalent ($p = 0.815$) to that in patients with non-vestibular dizziness (33.4 [27.8; 50.0] %). In case of non-vestibular dizziness (instability), a positive correlation between the total quality of life deficit and anxiety was noted ($p = 0.598$; $p < 0.05$), this fact can indicate an increased risk of development of functional disorders with dizziness on the initial stages of dyscirculatory encephalopathy.

Conclusions. It is recommended to study the quality of life of patients with dizziness symptom of various etiology using the VRBQ in order to improve the quality of therapy and prevent development of functional disorders timely.

Keywords. Quality of life, vestibular vertigo, instability, persistent postural-perceptual dizziness.

ВВЕДЕНИЕ

Под качеством жизни понимают интегративную характеристику физического, эмоционального, социального функционирования пациента, в основе которой лежит его субъективное восприятие. В течение последних десятилетий во всем мире уделяется значительное внимание изучению качества жизни пациента при различных заболеваниях [1].

Широко известно, что головокружение – симптом, значительно снижающий качество

жизни больного, нередко приводящий к социальной дезадаптации, утрате трудоспособности и неспособности выполнения профессиональных навыков, ограничению ведения привычного образа жизни, головокружение также может стать причиной падений и травм [2; 3]. Независимо от этиологии головокружения, пациенты испытывают значимое ухудшение состояния при его развитии [4; 5]. Ухудшение качества жизни при головокружении, а также высокая распространенность этого симптома в клинической практике под-

черкивают актуальность данного вопроса, изучение которого может способствовать повышению эффективности терапии, что имеет высокое медико-социальное значение [3].

Распространенность жалоб на «головокружение» высока. По данным метаанализа [6], включавшего 20 исследований баз данных PubMed, Medline и Cochrane по эпидемиологии нарушений равновесия (головокружения и неустойчивости), распространенность несистемного головокружения варьировалась от 17 до 30 % среди взрослого населения, системного – от 3 до 10 %. В ряде исследований приводятся данные об эпидемиологии конкретных заболеваний с симптомом головокружения: так, его распространенность при болезни Меньера составила 0,12–0,5 %, при вестибулярной мигрени – 0,98 %, при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении – 0,06–0,6 % на протяжении года, что подчеркивает трудности интерпретации самого симптома головокружения, а также дифференциальной диагностики его причин.

Значительная часть пациентов с головокружением не всегда и несвоевременно получают специализированную помощь, что вносит вклад в снижение качества жизни при длительно сохраняющихся жалобах. В отечественной научной литературе отмечается достаточно высокая распространенность ошибочной диагностики заболеваний, которые составляют основу нарушений равновесия, а также назначения низкоинформативных методов обследования, не предоставляющих возможности своевременной диагностики истинной причины симптома головокружения и назначения адекватной терапии [5; 7]. По всей видимости, этот факт может быть объясним ограниченной информированностью врачей о наиболее распространенных причинах головокружения и методах диагностики основных вестибулярных расстройств и расстройств равновесия [7].

По результатам крупной отечественной многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС», включающей определение распространенности головокружения и оценку схем его лечения на амбулаторном приеме, включавшей участие 6065 пациентов и 606 врачей различных специальностей из 59 регионов нашей страны, установлено, что пациент с жалобами на головокружение получает консультацию невролога в 58,3 % случаев, офтальмолога – в 30,4 %, оториноларинголога – в 24,4 %, эндокринолога – в 14,9 %, нейрохирурга – в 11,8 %, терапевта – в 11,6 %, психиатра – в 5 % [8]. Многообразие симптома «головокружения» требует уточнения характера предъявляемых пациентом жалоб, выбора адекватной маршрутизации пациента с целью своевременной диагностики и начала терапии, в ряде случаев подчеркивает необходимость междисциплинарного взаимодействия для верификации причин, повышения эффективности лечения и качества жизни пациентов.

Цель исследования – оценить качество жизни пациентов с вестибулярным и невестибулярным головокружением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 82 пациента. В соответствии с особенностями предъявляемых жалоб, основанных на субъективных ощущениях, все пациенты составили две группы наблюдения: с вестибулярным головокружением ($n = 47$) и с невестибулярным головокружением ($n = 35$). Все пациенты, принявшие участие в исследовании, дали добровольное информированное согласие на участие. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 1 от 23.01.2019).

При формировании групп наблюдений особое внимание уделялось детализации жа-

лоб на головокружение. Первую группу составили пациенты с жалобами на вестибулярное (системное, вращательное) головокружение (то есть иллюзию движения и ощущение вращения собственного тела или предметов вокруг), которое было результатом патологии периферического отдела вестибулярной системы (лабиринта и/или VIII пары черепных нервов): доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), $n = 35$, болезнь Меньера (БМ), $n = 6$, вестибулярный нейронит (ВН), $n = 6$. Пациенты получали лечение в оториноларингологическом отделении Пермской краевой больницы или были консультированы на базе кафедры оториноларингологии Пермского медицинского университета. Все пациенты также были осмотрены неврологом для исключения центральных причин головокружения. Первую группу условно разделили на две подгруппы, такое разделение обусловлено различной длительностью приступа вертиго: кратковременный (секунды, до минуты; пациенты с ДППГ, $n = 35$) и длительный (от 20 мин до суток, пациенты с БМ и ВН, $n = 12$).

Во вторую группу наблюдения вошли пациенты, предъявляющие жалобы на невестибулярное (несистемное, невращательное) головокружение (субъективно в виде ощущения неустойчивости, покачивания, шаткости), наблюдавшиеся у невролога поликлиники Пермской краевой больницы с диагнозом хронической цереброваскулярной патологии (дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) 1-й ($n = 29$) и 2-й ($n = 6$) стадии). Все пациенты с ДЭП были консультированы отоневрологом.

Диагноз основного заболевания с клиникой головокружения устанавливался в результате анализа жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования (с оценкой неврологического и отоневрологического статуса), а также дополнительных

инструментальных методов исследования (ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, методов нейровизуализации – магнитно-резонансной томографии (МРТ)) для исключения патологии центральной нервной системы у пациентов первой группы и для подтверждения признаков церебральной микроангиопатии в случае ДЭП, выявления наличия факторов сосудистого риска. Пациенты были сопоставимы по возрасту и полу, медиана возраста лиц с вестибулярным головокружением составила – 58,0 [50,5; 64,0] лет (85,1 % женщин), с невестибулярным – 59,0 [53,5; 62,0] лет (82,9 % женщин).

Оценка качества жизни при головокружении проводилась посредством использования Вестибулярного опросника качества жизни (англ. Vestibular Rehabilitation Benefit Questionnaire – VRBQ). По данным ряда отечественных и зарубежных публикаций, опросник VRBQ признан более чувствительным к изменениям качества жизни при головокружении, чем широко используемые опросники DHI (англ. Dizziness Handicap Inventory), VSS (англ. Vertigo Symptom Scale) и опросник для оценки качества жизни SF-36 (англ. Social Functioning) [1; 9; 10]. Первый раздел опросника конкретизирует ощущение пациента (головокружение, Dizziness, или D), а также характеризует изменившиеся интегративные показатели качества жизни, обусловленные развитием этого симптома: физический дискомфорт (ограничение двигательной активности в связи с провокацией нарушения равновесия, Motion-provoked dizziness (M)) и эмоциональный дискомфорт (чувство тревоги, Anxiety (A)). Второй раздел анкетного бланка определяет изменение качества жизни в связи с развитием симптома головокружения (показатель Quality of life, или Q), определяя процентный показатель дефицита качества жизни относительно состояния благополучия. Показатель больше 0 (%)

предполагает существование симптомов, утрату функции, снижение качества жизни при возникновении головокружения относительно состояния, предшествующего его развитию (то есть имеющегося для конкретного пациента состояния здоровья до появления жалоб на головокружение) [9; 10].

Статистический анализ полученных данных проводился с применением пакетной программы Statistica 12.0. Использованы непараметрические методы с учетом отсутствия нормального распределения в выборке. Количественные переменные рассчитаны с применением показателей медианы (Me) и квартилей [Q_1 ; Q_3]. При сравнении двух количественных показателей использованы критерии Манна – Уитни (U), трех и более – Краскела – Уоллиса (H). Статистически значимые различия рассматривались при $p < 0,05$. Для выявления наличия корреляционных связей использовали коэффициент корреляции Спирмена (ρ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с вестибулярным головокружением отмечено ухудшение качества жизни на 53,2 [30,4; 73,0] %, по сравнению

с состоянием здоровья. Пациенты с невестибулярным головокружением также отмечали снижение качества жизни относительно состояния здоровья, медиана дефицита составила 39,5 [33,4; 51,7] %. Несмотря на более высокий процентный дефицит показателя качества жизни при вестибулярном головокружении, разница показателей в группах оказалась достоверно незначимой ($U = 159,0$; $p = 0,067$; табл. 1).

У пациентов с вестибулярным головокружением получены статистически значимые различия в отношении вклада самого симптома головокружения ($p = 0,002$), ограничения двигательной активности в связи с его возможной провокацией ($p = 0,005$) и общей суммы симптомов ($p = 0,002$) относительно таковых параметров у лиц с невестибулярным головокружением. Все перечисленные показатели были существенно выше у пациентов первой группы наблюдения. Вероятно, полученные результаты можно объяснить превалирующей патологией в виде ДППГ у пациентов первой группы, имеющих позиционный характер жалоб и зависимость приступов вращения от движения.

Полученные результаты подтверждают отечественные исследования, в которых

Т а б л и ц а 1

Показатели качества жизни и симптомов по данным VRBQ

Показатель, %	Пациенты с вестибулярным головокружением, $n = 47$	Пациенты с невестибулярным головокружением, $n = 35$	p -value
Качество жизни (Q)	53,2 [30,4; 73,0]	39,5 [33,4; 51,7]	$p = 0,067$
Суммарное качество жизни (Q+D+A+M)	52,2 [44,1; 66,1]	35,7 [29,6; 43,3]	$p = 0,002$
Головокружение (D)	66,7 [50,0; 72,3]	50,0 [33,4; 55,6]	$p = 0,002$
Психоэмоциональный дискомфорт / тревога (A)	33,4 [16,7; 55,6]	33,4 [27,8; 50,0]	$p = 0,815$
Физический дискомфорт / движение (M)	40,1 [30,1; 63,5]	17,7 [17,4; 34,7]	$p = 0,005$
Общая сумма симптомов (D+A+M)	47,1 [33,4; 57,8]	31,9 [27,4; 38,0]	$p = 0,002$

Примечание: $p < 0,05$ – статистически значимые различия.

**Показатели качества жизни и симптомов по данным VRBQ среди подгрупп
вестибулярного головокружения**

Показатель, %	I подгруппа, кратковременное, <i>n</i> = 35	II подгруппа, длительное, <i>n</i> = 12	Невестибулярное головокружение, <i>n</i> = 35
Качество жизни (Q)	48,6 [30,4; 65,7]	73,0 [55,5; 75,2]	39,5 [33,4; 51,7]
<i>p</i> -value	I-II – 0,104; I-III – 0,265	II-III – 0,015; $H_{I-III} = 6,15; p = 0,046$	
Суммарное качество жизни (Q+D+A+M)	47,1 [43,3; 62,3]	66,1 [53,2; 73,9]	35,7 [29,6; 43,3]
<i>p</i> -value	I-II – 0,035; I-III – 0,015	II-III – 0,002; $H_{I-III} = 13,09; p = 0,001$	
Головокружение (D)	66,7 [44,5; 72,3]	69,5 [61,2; 77,8]	50,0 [33,4; 55,6]
<i>p</i> -value	I-II – 0,183; I-III – 0,013	II-III – 0,002; $H_{I-III} = 11,78; p = 0,003$	
Психоэмоциональный дис- комфорт / тревога (A)	33,4 [16,7; 55,6]	36,1 [27,8; 47,3]	33,4 [27,8; 50,0]
<i>p</i> -value	I-II – 0,933; I-III – 0,810	II-III – 0,912; $H_{I-III} = 0,06; p = 0,969$	
Физический дискомфорт / движение (M)	40,1 [24,1; 53,4]	40,1 [36,7; 73,5]	17,7 [17,4; 34,7]
<i>p</i> -value	I-II – 0,263; I-III – 0,032	II-III – 0,004; $H_{I-III} = 9,35; p = 0,009$	
Общая сумма симптомов (D+A+M)	44,1 [33,4; 56,2]	54,0 [38,4; 63,1]	31,9 [27,4; 38,0]
<i>p</i> -value	I-II – 0,272; I-III – 0,012	II-III – 0,004; $H_{I-III} = 8,19; p = 0,017$	

Примечание: $p < 0,05$ – статистически значимые различия, I – кратковременный эпизод вертиго, II – длительный эпизод вертиго; III – невестибулярное головокружение.

отмечен процентный дефицит качества жизни по данным VRBQ при периферическом вестибулярном головокружении до 60 % [1].

Анализ снижения качества жизни в подгруппах вестибулярного головокружения показал, что наиболее значимое снижение качества жизни относительно состояния здоровья испытывают пациенты с длительным эпизодом вертиго – 73,0 [55,5; 75,2] %, разница статистически незначима при сравнении с группой пациентов с ДППГ, но существенно относительно пациентов с невестибулярным головокружением (табл. 2).

Интересно отметить, что и среди подгрупп с вестибулярным головокружением с различной длительностью эпизода отмечен достоверно значимый вклад самого симптома головокружения в снижение качества жизни, а также двигательного дискомфорта, провоцирующего приступы, и общей суммы симптомов относительно пациентов с невестибулярным головокружением (см. табл. 2). Полученные результаты, возможно, объяснимы более ярким и значимым для пациента ощущением иллюзии движения и вращения, в отличие от чувства неустойчивости, что, вероятно, и вносит более существенный

вклад в ухудшение качества жизни и, соответственно, требует своевременной диагностики, основанной в том числе на детализации жалоб, и адекватных лечебных мероприятий, направленных на более быстрое купирование этого состояния.

По результатам выполненного исследования не получены статистически значимые различия во вкладе психоэмоционального дискомфорта (тревоги) в суммарный дефицит качества жизни в зависимости от типа головокружения. Влияние тревоги на снижение качества жизни равноценно и при приступах вестибулярного головокружения различной продолжительности. Таким образом, при развитии любого типа головокружения (вестибулярного и невестибулярного, кратковременного или длительного эпизода вертиго) доля психоэмоционального дискомфорта составляет более 30 %, что подчеркивает важность тестирования эмоциональной сферы и раннего выявления аффективных расстройств независимо от типа головокружения и причины, лежащей в основе его развития. Так, по результатам отечественного исследования качества жизни пациентов с рецидивирующим ДППГ зафиксировано значимое влияние заболевания на повседневную активность и состояние эмоциональной сферы, присутствие чувства страха

при рецидивах приступов. Высказано мнение, что пациенты с рецидивами отолитиаза сильнее предрасположены к развитию функциональных расстройств даже после купирования основной причины головокружения [11].

Выполнен корреляционный анализ показателей опросника VRBQ, полученных у пациентов с разными типами головокружения. У пациентов с вестибулярным головокружением (табл. 3) определены положительные корреляционные связи между симптомом головокружения и изменением положения тела ($\rho = 0,580$; $p < 0,05$), между суммарным балом всех симптомов и отдельно каждым из них, причем наиболее высокая корреляционная связь наблюдалась в отношении симптома физического дискомфорта (двигательной активности – $\rho = 0,903$; $p < 0,05$).

У пациентов с невестибулярным головокружением установлена прямая корреляционная связь между качеством жизни и симптомом головокружения ($\rho = 0,596$; $p < 0,05$), между суммарным показателем качества жизни и симптомом головокружения ($\rho = 0,863$; $p < 0,05$), а также влиянием психоэмоционального дискомфорта и тревоги ($\rho = 0,598$; $p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 3

**Корреляционные связи показателей качества жизни (по данным VRBQ)
у пациентов с вестибулярным головокружением**

Показатель	Q	Q+D+A+M	D	A	M	D+A+M
Q	1,000	-0,145	0,058	-0,151	0,051	-0,008
Q+D+A+M	-0,145	1,000	-0,080	0,023	-0,298	-0,3068
D	0,058	-0,080	1,000	0,033	0,580	0,666
A	-0,151	0,023	0,033	1,000	0,021	0,356
M	0,051	-0,298	0,580	0,021	1,000	0,903
D+A+M	-0,008	-0,306	0,666	0,356	0,903	1,000

Примечание: здесь и в табл. 4: $p < 0,05$ – статистически значимые различия; Q – качество жизни; Q+D+A+M – суммарное качество жизни; D – головокружение; A – психоэмоциональный дискомфорт, тревога; M – движение; D+A+M – общая сумма симптомов.

Таблица 4

**Корреляционные связи показателей качества жизни (по данным VRBQ)
у пациентов с невестибулярным головокружением**

Показатель	Q	Q+D+A+M	D	A	M	D+A+M
Q	1,000	0,794	0,596	0,315	0,238	0,451
Q+D+A+M	0,794	1,000	0,863	0,598	0,385	0,703
D	0,596	0,863	1,000	0,489	0,471	0,896
A	0,315	0,598	0,489	1,000	-0,037	0,382
M	0,238	0,385	0,471	-0,037	1,000	0,666
D+A+M	0,451	0,703	0,896	0,382	0,666	1,000

На ранних стадиях хронической ишемии мозга у пациентов встречаются эмоциональные расстройства в виде повышенной тревожности, эмоциональной лабильности, депрессии [12], тогда как нарушение равновесия в виде лобной дисбазии характерно лишь для развернутой (III) стадии заболевания. Церебральная микроангиопатия при ее прогрессировании может лежать в основе развития неустойчивости, в этом случае она может быть ассоциирована с разобщением корковых вестибулярных центров, таламокортикальных связей, базальных ганглиев, лобных центров ходьбы, быть результатом несоответствия между планируемым двигательным актом и сенсорной обратной связью [13]. По всей вероятности, невестибулярное головокружение при ДЭП имеет многофакторность происхождения, и на ранних стадиях развития в формировании этого симптома больший вклад вносят коморбидные функциональные нарушения в виде вероятного персистирующего постурально-перцептивного головокружения (ПППГ), в развитии которого широко известна связь вестибулярной, лимбической системы и наличие общих зон перекрытия корковых центров поддержания равновесия и тревоги [14; 15].

Выводы

Качество жизни пациента снижено при любом типе головокружения относительно

состояния здоровья. Существенный вклад в дефицит качества жизни при вестибулярном головокружении вносит ощущение вращения и физический дискомфорт, вызывающий ограничение повседневной активности в связи с провокацией приступов. В проведенном исследовании не получено данных о существенной разнице между вкладом психоэмоционального дискомфорта (тревоги) в снижение качества жизни при головокружении любого типа, что требует дополнительного исследования данной сферы с целью своевременной коррекции аффективных расстройств и ранней профилактики формирования функциональных нарушений. С учетом полученных корреляционных связей между суммарным дефицитом качества жизни и состоянием тревоги у пациентов с невестибулярным головокружением с диагнозом ДЭП выявлено, что, вероятно, на начальных этапах хронической ишемии мозга эта группа пациентов подвержена более высокому риску развития функциональных расстройств (ПППГ) в качестве ведущей причины головокружения, а вклад основного патогенетического механизма в виде корково-подкоркового разобщения, в том числе в структурах поддержания равновесия, выражен в меньшей степени. Полученные результаты требуют дальнейших исследований с изучением нейропсихологического статуса пациентов с головокружением.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК /
REFERENCES**

1. Илларионова Е.М., Отвагин И.В., Грибова Н.П. Связь качества жизни больных с системным головокружением с наличием тревожности и депрессии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011; 111 (8): 50–52 / Illarionova E.M., Otvagin I.V., Gribova N.P. Correlations of quality of life with anxiety and depression in patients with vertigo. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2011; 111 (8): 50–52 (in Russian).
2. Котова О.В., Замерград М.В. Головокружение и тревожные расстройства у лиц пожилого возраста. Терапевтический архив 2016; 88 (9): 131–134. DOI: 10.17116/terarkh2016889131-134 / Kotova O.V., Zamergrad M.V. Dizziness and anxiety disorders in the elderly. Therapeutic Archive 2016; 88 (9): 131–134. DOI: 10.17116/terarkh2016889131-134 (in Russian).
3. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Головокружение в клинической практике: общность методологии и патогенетически обоснованные дифференцированные подходы к лечению. Международный неврологический журнал 2016; 1 (79): 11–19 / Dzjak L.A., Curkalenko E.S. Dizziness in clinical practice: common methodology and pathogenetically based differentiated treatment approaches. International Neurological Journal 2016; 1 (79): 11–19 (in Russian).
4. Lindell E., Kollén L., Jobansson M., Karlsson T., Rydén L., Fässberg M.M., Erbag H.F., Skoog I., Finizia C. Dizziness and health-related quality of life among older adults in an urban population: a cross-sectional study. Health Qual Life Outcomes 2021 Oct 2; 19 (1): 231. DOI: 10.1186/s12955-021-01864-z
5. Гайнутдинова Р.Р., Якунов Э.З., Казанцев А.Ю. Влияние головокружения на качество жизни. Вестник современной клинической медицины 2020; 13 (2): 30–36. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2).30-36 / Gaynutdinova R.R., Yakupov E.Z., Kazantsev A.Yu. Vliyanie golovokruzheniya na kachestvo zhizni. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny 2020; 13 (2): 30–36. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2).30-36 (in Russian).
6. Murdin L., Schilder A.G. Epidemiology of balance symptoms and disorders in the community: a systematic review. Otol Neurotol 2015; 36 (3): 387–92. DOI: 10.1097/MAO.0000000000000691
7. Антоненко Л.М. Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с головокружением и когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2017; 9 (3): 76–80 / Antonenko L.M. Diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with dizziness and cognitive impairment. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics 2017; 9 (3): 76–80 (in Russian).
8. Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 114 (5): 33–38 / Putilina M.V., Baranova O.A. The results of the multicenter observational program «GLOBUS» on the study of the prevalence of vertigo and treatment schemes in outpatient clinics. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014; 114 (5): 33–38 (in Russian).
9. Morris A., Lutman M., Yardley L. Measuring Outcome from Vestibular Rehabilitation, Part I: Qualitative development of a new self-report measure. International Journal of Audiology 2008; 47: 169–77. DOI: 10.1080/14992020701843129
10. Morris A., Lutman M., Yardley L. Measuring Outcome from Vestibular Rehabilitation, Part II: Refinement and validation of a new self-report measure. International Journal of

Audiology 2009; 48: 24–37. DOI: 10.1080/14992020802314905

11. Макаров С.А., Гусева А.Л., Дюкова Г.М., Голубев В.Л., Данилов А.Б. Клинико-психологические особенности пациентов при впервые возникших и рецидивирующих приступах доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. Вестник оториноларингологии 2020; 85 (5): 51–56. DOI: 10.17116/otorino20208505151 / Makarov S.A., Guseva A.L., Dyukova G.M., Golubev V.L., Danilov A.B. Clinical and psychological features in patients with incident and recurrent cases of benign paroxysmal positional vertigo. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology* 2020; 85 (5): 51–56. DOI: 10.17116/otorino20208505151 (in Russian).

12. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС 2017; 128 / Parfenov V.A. Discirkuljatornaja jencefalopatija i sosudistye kognitivnye rasstrojstva. Moscow: IMA-PRESS 2017; 128 (in Russian).

13. Kaski D., Rust H.M., Ibitoye R., Arshad Q., Allum J. HJ, Bronstein A.M. Theoretical framework for «unexplained» dizziness in

the elderly: The role of small vessel disease. *Prog Brain Res.* 2019; 248: 225–240. DOI: 10.1016/bs.pbr.2019.04.009

14. Вельтищев Д.Ю. Психопатологические аспекты головокружения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010; 110 (7): 69–72 / Vel'tishchev D.Yu. Psychopathological aspects of dizziness. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2010; 110 (7): 69–72 (in Russian).

15. Neumann N., Fullana M.A., Radua J., Brandt T., Dieterich M., Lotze M. Common neural correlates of vestibular stimulation and fear learning: an fMRI meta-analysis. *J Neurol.* 2023; 270 (4): 1843–1856. DOI: 10.1007/s00415-023-11568-7

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 25.07.2024

Одобрена: 07.10.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Бородулина, И.И. Качество жизни пациентов с вестибулярным и невестибулярным головокружением / И.И. Бородулина, Ю.В. Каракулова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 33–42. DOI: 10.17816/pmj41633-42

Please cite this article in English as: Borodulina I.I., Karakulova Yu.V. Quality of life of patients with vestibular and non-vestibular dizziness. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 33–42. DOI: 10.17816/pmj41633-42

Научная статья

УДК 616-053: 616.98: 612.017.1

DOI: 10.17816/pmj41643-55

КОАГУЛОПАТИЯ У ДЕТЕЙ С COVID-19: ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПЕРИОДА БОЛЕЗНИ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

О.П. Ковтун¹, О.М. Оленькова^{2*}, А.В. Леонтьева²

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

²Клинико-диагностический центр имени Я.Б. Бейкина, г. Екатеринбург,
Российская Федерация

COAGULOPATHY IN CHILDREN WITH COVID-19: FEATURES OF THE ACUTE PERIOD OF THE DISEASE AND LONG-TERM CONSEQUENCES

O.P. Kovtun¹, O.M. Olenkova^{2*}, A.V. Leontieva²

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg,

²Clinical and Diagnostic Center named after Ya.B. Beikin, Yekaterinburg, Russian Federation

Цель. Оценить направленность изменений в системе коагуляции у детей в острый и отдаленный период после перенесенной инфекции COVID-19. Известно, что при COVID-19 происходят значительные изменения со стороны свертывающей системы крови. К настоящему времени точные патофизиологические механизмы развития COVID-19-индуцированной коагулопатии остаются невыясненными. В большинстве случаев в литературе описываются изменения со стороны свертывающей системы при COVID-19 у взрослых пациентов. Но следует помнить, что большинство базовых коагуляционных тестов в значительной мере зависят от возраста.

Материалы и методы. Проведено когортное ретроспективное исследование, в которое вошли результаты обследования детей от одного до 18 лет с подтвержденной COVID-19-инфекцией с целью оценки направленности изменений в системе коагуляции у детей в острый и в отдаленный период после COVID-19. Комплекс исследований включал в себя показатели оценки сосудисто-тромбоцитарного (количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов) и плазменно-коагуляционного (МНО, АПТВ, тромбиновое время, уровень фибриногена, антитромбин-III, РФМК, лизис зуглобулинов, уровень D-димера)

© Ковтун О.П., Оленькова О.М., Леонтьева А.В., 2024

тел. +7 902 871 81 74

e-mail: dcldevir@mail.ru

[Ковтун О.П. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, ORCID: 0000-0002-4462-4179; Оленькова О.М. ("контактное лицо") – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией вирусологии, ORCID: 0000-0001-7360-5535; Леонтьева А.В. – врач лаборатории гемостаза, ORCID: 0009-0005-6737-9945].

© Kovtun O.P., Olenkova O.M., Leontieva A.V., 2024

tel. +7 902 871 81 74

e-mail: dcldevir@mail.ru

[Kovtun O.P. – DSc (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, ORCID: 0000-0002-4462-4179; Olenkova O.M. ("contact person") – PhD (Medicine), Head of the Laboratory of Virology, ORCID: 0000-0001-7360-5535; Leontieva A.V. – Physician, Hemostasis Laboratory, ORCID: 0009-0005-6737-9945].

звеньев гемостаза. Всего обследовано 130 детей основной группы наблюдения и 113 – контрольной группы (здоровые дети).

Результаты. Установлено, что острый период новой коронавирусной инфекции у детей характеризуется наличием изменений со стороны системы гемостаза, причем нарушения затрагивают все звенья – сосудисто-тромбоцитарное, плазменно-коагуляционное и систему фибринолиза независимо от тяжести течения инфекции. Изменения сохраняются по прошествии 4–4,5 месяца после перенесенного COVID-19.

Выводы. Наибольшую настороженность вызывает здоровье детей младшего возраста (1–5 лет). Как в дебюте COVID-19, так и в постковидный период у этих пациентов было выявлено максимальное число отклонений, и наибольшее количество детей имели эти изменения. Наиболее благоприятное состояние системы свертывания крови определяется в старшей возрастной группе (дети 11–18 лет). Несмотря на то, что дебют заболевания у детей сопровождается значительными изменениями показателей гемостаза, что характерно для COVID-19, в постковидный период практически все показатели достигли своих оптимальных значений. Полученные данные подтверждают мнение, что одним из осложнений COVID-19 является развитие коагулопатии, которая, в свою очередь, может привести к тромбозам в крупных и мелких сосудах, а угнетение фибринолиза (гипофибринолиз) может быть предиктором тромбоэмболических осложнений. Дети, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, формируют группу риска по развитию вышеуказанных осложнений и требуют к себе более пристального внимания, возможно, диспансерного наблюдения на длительный период после заболевания.

Ключевые слова. Дети, COVID-19, гемостаз, коагулопатия.

Objective. To assess the orientation of changes in the coagulation system in children in the acute and long-term periods after COVID-19 infection.

Materials and methods. The results of the examination of children aged from 1 to 18 with confirmed COVID-19 infection were included in a cohort retrospective study conducted in order to assess the orientation of changes in the coagulation system in children in the acute and long-term period after COVID-19 infection. The set of examinations included indicators for assessing vascular-platelet (platelet count, platelet aggregation) and plasma-coagulation (INR, APTT, thrombin time, fibrinogen level, antithrombin III, SFMC, euglobulin lysis, D-dimer level) links of hemostasis. 130 children comprising the main observation group and 113 children of the control group (healthy children) were examined.

Results. It was determined that the acute period of a new coronavirus infection in children is characterized by changes in the hemostasis system, and disturbances affect all links - vascular platelet, plasma coagulation and fibrinolysis system, not depending on the severity of the infection. The changes persist within 4–4.5 months after the infection.

Conclusion. Younger children (1–5 years old) are the most alert. Both in the debut of COVID-19 and in the postcovid period, the maximum number of abnormalities was revealed in these patients and the largest number of children had these changes. The most favorable state of the blood coagulation system is determined in the older age group (children 11–18 years old). Despite the fact that the onset of the disease in children is accompanied by significant changes in hemostasis indicators, which is typical for COVID-19, in the post-ovarian period, almost all indicators reached their optimal values. The data obtained confirm the opinion that one of the complications of COVID-19 is the development of coagulopathy, which in turn can lead to thrombosis in large and small vessels, and inhibition of fibrinolysis (hypofibrinolysis) can be a predictor of thromboembolic complications. Children who have suffered a new coronavirus infection form a risk group for the development of the above-mentioned complications and require more attention, possibly follow-up for a long period after the disease.

Keywords. Children, COVID-19, hemostasis, coagulopathy.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что COVID-19 ассоциируется с изменениями в свертывающей системе крови. Как правило, при новой коронавирусной инфекции (НКВИ) развиваются тромботические осложнения [1]. Клиническими проявлениями нарушений гемостаза могут быть геморрагический, цитопенический или тромбогеморрагический синдромы [2]. Характерной особенностью этого заболевания является развитие микроангиопатии в виде деструктивного тромбоваскулита и микротромбозов капилляров легочной артерии [3]. Есть предположение, что важным звеном патогенеза COVID-19 является вирусное поражение сосудов микроциркуляторного русла (эти данные, однако, остаются противоречивыми) [4; 5]. При этом наблюдаются полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, ветвей легочной артерии и сладж эритроцитов, а также периваскулярные и интраваскулярные кровоизлияния [6]. Точные патофизиологические механизмы гемостазиологических изменений к настоящему времени остаются невыясненными [7; 8].

С одной стороны, дисфункция эндотелиальных клеток, вызванная COVID-19, приводит к избыточному образованию тромбина и подавлению фибринолиза, что указывает на состояние гиперкоагуляции у пациентов с инфекцией [9]. С другой стороны, при вирусной инфекции происходит стимуляция нейтрофильного ряда лейкоцитов, представляющая собой первую линию защиты организма. Клетки мигрируют к очагу воспаления, продуцируют активные формы кислорода, интерлейкины, хемокины, а также формируют нейтрофильные внеклеточные «ловушки» (NETs-neutrophil extracellular traps) [10]. Помимо антимикробной (фагоцитарной) функции, NETs играют фундаментальную роль для прокоагулянтных эффектов, состоящих из тромбо-

цитов, фактора фон Виллебранда, тканевого фактора, внеклеточных гистонов, сериновых протеаз нейтрофильных клеток и фибриногена [11]. Сформированные тромбоцитарно-нейтрофильные агрегаты усиливают образование NETs, что приводит к выраженным нарушениям коагуляционного равновесия в сторону гиперкоагуляции [12].

Зачастую изменения в свертывающей системе крови при НКВИ бывают скрыты и нераспознанны, но играют важную роль в патогенезе и клинических проявлениях [2].

При SARS-CoV-2-инфекции в крови заболевших происходит усиленное образование фибринового сгустка. Увеличение белков острой фазы воспаления при COVID-19 приводит к нарастанию концентрации фибриногена (как одного из острофазовых белков). Одновременно с этим наблюдается и увеличение агрегационной способности тромбоцитов, что вызывает инициацию с последующим усилением и распространением коагуляционного процесса [12]. По данным ряда авторов, в начале заболевания, как правило, развивается гиперкоагуляция без признаков потребления и ДВС-синдрома. Отмечается значительное увеличение уровня D-димера, незначительное повышение протромбинового времени (ПВ), концентрации фибриногена [2].

В начале заболевания может наблюдаться незначительный тромбоцитоз. Есть данные, что тромбоцитопатия является характерной чертой НКВИ, включающая в себя как тромбоцитопению, так и гиперактивацию тромбоцитов, что приводит к развитию гиперкоагуляции и дисфункции иммунного ответа. Кроме того, существует мнение, что SARS-CoV-2 напрямую влияет на тромбоциты, приводя к усилению апоптоза [13]. Известно, что у пациентов с COVID-19 может развиться гиперкоагуляционное состояние, но не коагулопатия потребления, как при ДВС и сепсис-индуцированной коагуляции [14].

В большинстве случаев в литературе описываются изменения со стороны свертывающей системы при COVID-19 у взрослых пациентов [3; 4; 15; 16]. Однако следует помнить, что большинство базовых коагуляционных тестов в значительной мере зависят от возраста (особенно в течение первого года жизни). Поэтому изменения в коагулограмме взрослых, возможно, не всегда будут совпадать с изменениями гемостаза у детей. Тем не менее в настоящее время уже есть некоторые данные о том, как влияет SARS-CoV-2 на систему свертывания крови у детей.

Известно, что тромботическая ангиопатия (ТМА) у детей является одним из основных звеньев патогенеза мультисистемного воспалительного синдрома (МВС), ассоциированного с НКВИ [7]. С. Diorio et al. показали, что у 38 % пациентов педиатрического профиля с инфекцией SARS-CoV-2 (даже если у них были минимальные клинические симптомы или бессимптомное течение) присутствуют признаки активации комплемента – биомаркера, связанного с повреждением кровеносных сосудов, что соответствует клинико-диагностическим критериям тромботической микроангиопатии, являющейся основной из причин тяжелого течения НКВИ у взрослых [17]. По данным других авторов, SARS-CoV-2 – это респираторная инфекция, которая вызывает активацию системы гемостаза, проявляющаяся как имунотромбоз или тромбовоспаление. В свою очередь эти процессы приводят к развитию альвеолярных васкулитов и могут служить триггером формирования пневмоний [8]. Высокий уровень D-димера у пациентов в возрасте 0–18 лет может свидетельствовать о наличии риска развития тромботических осложнений [5]. В ряде публикаций есть данные, что у детей при COVID-19 наблюдается повышенная активация тромбоцитов, что, в свою очередь, способствует образованию

тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов. Эти данные позволяют предположить, что при НКВИ имеется дисфункция тромбоцитов [18].

Таким образом, данные о состоянии гемостаза у детей в острый период болезни немногочисленны. Нет и достаточной информации о последствиях перенесенной SARS-CoV-2-инфекции. Исследование изменений коагуляционных показателей у детей при COVID-19 в разные периоды может помочь спрогнозировать развитие осложнений со стороны свертывающей системы крови у ребенка, а значит, и предпринять необходимые профилактические и терапевтические мероприятия.

Цель исследования – оценить направленность изменений в системе коагуляции у детей в острый и отдаленный период после COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено когортное ретроспективное исследование, в которое вошли результаты обследования детей от года до 18 лет с подтвержденной COVID-19-инфекцией в период 2020–2022 гг. в городе Екатеринбурге. Выделены три возрастные группы: 1–5; 6–10 и 11–18 лет, сформированные согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу [19]. Пациенты были обследованы в острый период SARS-CoV-2-инфекции (1-е исследование, $5,4 \pm 0,61$ сут) и в отдаленный после болезни период (2-е исследование, $131,8 \pm 10,05$ сут). Для анализа полученных результатов использовали показатели коагулограммы здоровых детей аналогичного возраста, которые составили контрольную группу (табл. 1).

Комплекс исследований включал в себя показатели оценки сосудисто-тромбоцитарного (количество тромбоцитов, агрегация

тромбоцитов) и плазменно-коагуляционного (МНО, АПТВ, тромбиновое время, уровень фибриногена, антитромбин-III, РФМК, лизис эуглобулинов, уровень D-димера) звеньев гемостаза.

Таблица 1

Количество обследованных детей с COVID-19

Возраст, лет	1-е исследование	2-е исследование	Контрольная группа
1–5	25	15	42
6–10	29	17	34
11–18	76	20	37
Всего	130	52	113

Количество тромбоцитов оценивали на гематологическом анализаторе XS-1000i. Функциональную активность тромбоцитов исследовали на оптическом агрегометре Chronolog-570, индуктором агрегации служила аденозиндифосфорная кислота (ADF Chronopar). Определение фибриногена и других коагуляционных параметров проводили на автоматическом коагулологическом анализаторе Sysmex-5100с с использованием фирменных закрытых аналитических систем.

Фибринолитическую активность плазмы оценивали по времени лизиса эуглобулинового сгустка.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows. Значимость различий средних величин и частоты выявляемости признаков в различных группах оценивали с помощью параметрических критериев с использованием *t*-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Родители детей или опекуны подписывали добровольное письменное согласие на обследование. Критериями включения были возраст пациентов и наличие подтвержденного диагноза COVID-19 (U 07.1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

COVID-19 у детей, находящихся под наблюдением ($n = 130$), преимущественно протекал в средней степени тяжести ($n = 110$; 84,0 %), тяжелое течение наблюдали у 9 пациентов (6,9 %), легкое – в 11 случаях (8,5 %) (табл. 2).

Таблица 2

Течение COVID-19 у детей в разных возрастных группах, $n = 130$

Возраст, лет	Степень тяжести		
	Легкая, $n/\%$	Средняя, $n/\%$	Тяжелая, $n/\%$
1–5	1 / 4	21 / 84	3 / 12
6–10	2 / 6,9	21 / 72	6 / 20,7
11–18	8 / 10,5	68 / 89,5	–
Всего	11 / 8,5	110 / 84,6	9 / 6,9

Установлено, что у детей в начале заболевания, независимо от его тяжести, снижены следующие показатели: агрегация тромбоцитов (1–5 лет: $p = 0,02$; 6–10 лет: $p < 0,01$; 11–18 лет: $p < 0,001$) и тромбиновое время ($p < 0,001$ для всех возрастных групп). В связи с тем что при НКВИ увеличивается продукция белков острой фазы воспаления, в частности фибриногена [12], укорочение тромбинового времени может быть вызвано увеличением концентрации этого белка в крови у детей ($p < 0,001$). Закономерно, что при наличии высокого уровня фибриногена и снижении времени образования тромба в плазме крови пациентов отмечается увеличение содержания растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) ($p < 0,001$). Наряду с этим выявлено и увеличение содержания продуктов деградации фибрина – D-димера ($p < 0,001$). Кроме того, со стороны свертывающей системы крови отмечается значительное увеличение времени лизиса эуглобулинов ($p < 0,001$), что свидетельствует об угнетении фибринолиза и развитии

предтромботического состояния вследствие гиперкоагуляции.

Для детей младшей возрастной группы (1–5 лет) также установлены предрасполагающие факторы развития гиперкоагуляции. Среди них – наличие тромбоцитоза ($p = 0,02$), снижение значения МНО ($p < 0,001$) и АПТВ ($p < 0,001$), табл. 3.

Известно, что представленные выше показатели (АПТВ, концентрация фибриногена, РФМК, агрегация тромбоцитов, D-димер) используются как диагностические критерии гиперкоагуляционного синдрома [2]. Нами проведен анализ, позволяющий определить, как часто выявлялись изменения маркеров гемостаза (рис. 1, а–в).

Показано, что наиболее отличающимся от нормального значения показателем было время лизиса эритроцитов – этот маркер значительно увеличен у большей части детей (80 % среди детей 1–5 лет, 62,1 % – 6–10 лет, 65,8 % – 11–18 лет). По данным Г.М. Галстяна, повышенная концентрация D-димера наблюдается только у 43 % пациентов с нежелым течением заболевания и у 60 % с тя-

желым течением COVID-19 [20]. В нашем исследовании доля детей с повышенным содержанием в крови D-димера составила 19,7; 28,0 и 31,0 % (у детей 11–18; 1–5 и 6–10 лет соответственно). Пациенты, у которых регистрируется высокий уровень D-димера, попадают в группу риска венозных тромбоэмболических осложнений [2].

Установлено, что показатель агрегации тромбоцитов ниже референсных значений практически с одинаковой частотой встречался у всех пациентов, независимо от возраста (40; 37,9; 51,3 % соответственно у детей 1–5, 6–10 и 11–18 лет). Аналогичная ситуация регистрировалась в отношении АПТВ – время было ниже нормы у 28,9–44,0 % пациентов. Высокую концентрацию РФМК чаще регистрировали у детей старше 11 лет (53,9 против 28,0 и 27,6 % детей 1–5 и 6–10 лет), $p < 0,01$. В этой же группе наблюдения достоверно чаще отмечена повышенная концентрация фибриногена ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание факт наличия в возрастной группе 11–18 лет детей как с тромбопенией (15,8 %), так и с тромбоцитозом (17,11 %).

Таблица 3

Результаты коагулограммы детей в острый период COVID-19, $M \pm m$

Показатель	Возраст, лет								
	1–5			6–10			11–18		
	Группа наблюдения, $n = 25$	Контрольная группа, $n = 42$	p	Группа наблюдения, $n = 29$	Контрольная группа, $n = 34$	p	Группа наблюдения, $n = 76$	Контрольная группа, $n = 37$	p
Тромб., $10^9/\text{л}$	$369,60 \pm 19,88$	$323,5 \pm 9,95$	0,02	$298,20 \pm 15,96$	$307,1 \pm 6,57$		$265,00 \pm 13,85$	$270,3 \pm 9,18$	
Агрег.тр, %	$60,60 \pm 2,09$	$65,8 \pm 1,13$	0,02	$59,60 \pm 2,25$	$66,5 \pm 1,46$	0,01	$56,20 \pm 1,58$	$64,9 \pm 1,04$	< 0,001
МНО	$0,90 \pm 0,02$	$1 \pm 0,01$	< 0,001	$1,00 \pm 0,01$	$1 \pm 0,008$		$1,00 \pm 0,01$	$1,00 \pm 0,01$	
АПТВ (АЧТВ), с	$32,00 \pm 0,95$	$35,8 \pm 0,54$	< 0,001	$33,70 \pm 1,38$	$34,9 \pm 0,53$		$33,10 \pm 0,67$	$34,1 \pm 0,56$	
Тромб. время, с	$16,50 \pm 0,18$	$18,2 \pm 0,17$	< 0,001	$17,30 \pm 0,20$	$18,2 \pm 0,162$	< 0,001	$16,80 \pm 0,12$	$18,3 \pm 0,12$	< 0,001
Фибриноген, г/л	$3,10 \pm 0,15$	$2,5 \pm 0,07$	< 0,001	$2,80 \pm 0,14$	$2,40 \pm 0,055$	< 0,001	$3,40 \pm 0,10$	$2,5 \pm 0,06$	< 0,001
АТ – III %	$108,80 \pm 5,45$	$109,5 \pm 1,41$		$107,50 \pm 3,16$	$106,60 \pm 1,18$		$105,00 \pm 1,92$	$105,3 \pm 1,24$	
РФМК, нмоль/л	$5,90 \pm 0,37$	$4,7 \pm 0,16$	< 0,001	$5,80 \pm 0,34$	$4,50 \pm 0,176$	< 0,001	$6,70 \pm 0,24$	$5,2 \pm 0,13$	< 0,001
Лизис эритроцитов, мин	$28,10 \pm 3,87$	$9,5 \pm 0,5$	< 0,001	$17,60 \pm 2,63$	$7,30 \pm 0,244$	< 0,001	$18,90 \pm 1,39$	$7,00 \pm 0,24$	< 0,001
D-димер, мкг/л	$1684,10 \pm 585,6$	$188,7 \pm 22,7$	< 0,001	$7473,14 \pm 3392,7$	$172,2 \pm 18,64$	< 0,001	$2868,70 \pm 1401,88$	$211,58 \pm 29,43$	< 0,001

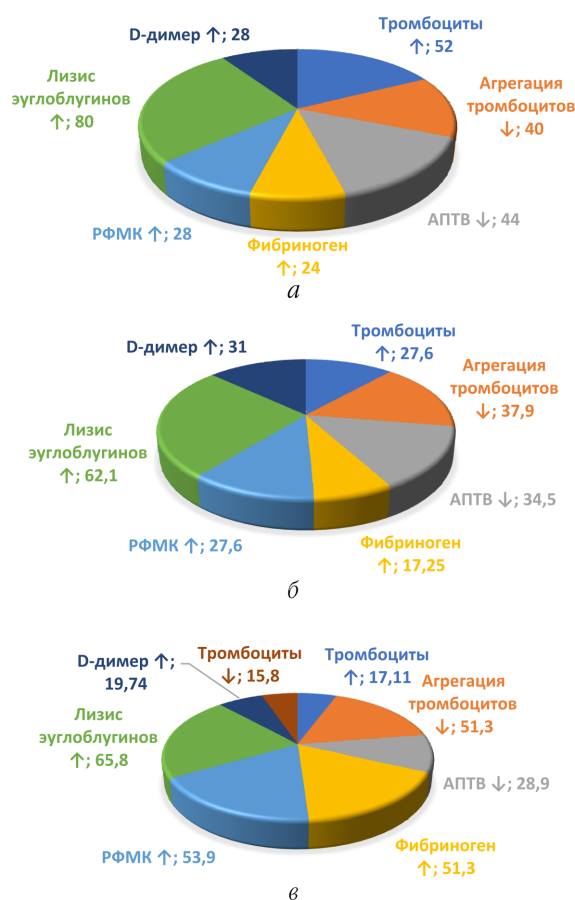


Рис. 1. Удельный вес детей, имеющих изменения в коагулограмме в острый период COVID-19, %:
а – дети в возрасте 1–5 лет; б – 6–10 лет;
в – 11–18 лет

Таким образом, в острый период COVID-19 у детей имеются весомые изменения со стороны свертывающей системы крови, притом что максимальное количество пациентов, находящихся под нашим наблюдением, перенесли НКВИ в легкой или среднетяжелой форме (93 %). Выявленные отклонения касались сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, а также системы фибринолиза.

По данным ряда авторов, у больных НКВИ наблюдается увеличение агрегации тромбоцитов [2; 12]. В нашем исследовании у всех детей, напротив, – регистрируется сни-

жение данного показателя. Возможно, что SARS-CoV-2 оказывает непосредственное влияние на тромбоциты, меняя свойства кровяных клеток [21].

Изменения маркеров, характеризующих коагуляционное звено гемостаза (снижение тромбинового времени, увеличение содержания фибриногена, снижение АПТВ), свидетельствуют о наличии активации внутреннего механизма свертывания крови, нарушении конечного этапа процесса свертывания – превращения фибриногена в фибрин под действием тромбина.

Выраженные отклонения выявлены со стороны системы фибринолиза. Высокое содержание фибриногена (вероятнее всего, вследствие наличия воспалительного процесса в организме детей) привело к накоплению растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), которые являются промежуточными продуктами между фибриногеном и фибрином, а также приводят к увеличению времени лизиса эуглобулиновой фракции плазмы (лизис эуглобулинов). Вышеуказанные изменения говорят об угнетении процессов фибринолиза. Наличие активации коагуляции при COVID-19 у детей подтверждается и высоким содержанием продуктов деградации фибрина, уровень которых оценивается по значению теста D-димера.

Установленные изменения могут быть предикторами развития тромботических осложнений у детей, а тромбоз сосудов микроциркуляторного русла может лежать в основе поражения многих органов, вплоть до полиорганной недостаточности [22]. В связи с этим важным вопросом является то, как долго могут сохраняться изменения в системе гемостаза у детей и остается ли риск возникновения тромботических нарушений?

В работе ученых из Беларуси [22] отмечено, что даже спустя 90 и 180 дней от начала заболевания в крови детей, перенесших COVID-19, сохраняется высокий уровень

D-димера и РФМК. Высокий уровень фибрина может быть следствием затянувшегося воспалительного процесса. Д-димер при этом является не столько маркером процесса тромбообразования, сколько отражением реакции воспаления на повреждение сосудистой стенки.

Нами проведен анализ коагулограммы детей ($n = 52$), которые перенесли COVID-19. Исследования были сделаны через $131,8 \pm 10,05$ сут от начала болезни. В дебюте заболевания максимальное количество изменений было выявлено в гемостазиограмме детей в возрасте 1–5 лет (табл. 3, 4). В отдаленный период после COVID-19 у этой же возрастной группы выявлено наибольшее число отклонений: сохраняется тромбоцитоз ($p = 0,02$), определялось снижение агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$) и АПТВ ($p < 0,01$), по-прежнему было повышено время лизиса эуглобулинов ($p < 0,01$) и уровень D-димера ($p < 0,001$).

В коагулограмме 6–10-летних детей вновь (как и в острый период COVID-19) установлены изменения следующих показателей: снижение агрегации тромбоцитов ($p < 0,01$), повышение концентрации фиб-

риногена ($p < 0,05$) и РФМК ($p < 0,001$), времени лизиса эуглобулинов ($p < 0,001$). Уровень D-димера в отдаленный период после COVID-19 снизился, по сравнению с острым периодом, однако при сравнении с показателями контрольной группы – значительно их превышает ($p < 0,001$).

У детей старшего возраста (11–18 лет) в постинфекционный период отмечены сохраняющиеся повышенными время лизиса эуглобулинов ($p < 0,01$) и уровень D-димера ($p < 0,001$).

Таким образом, через 4–4,5 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции изменения со стороны свертывающей системы крови зарегистрированы во всех возрастных группах детей (рис. 2, а–в). Особого внимания заслуживают пациенты в возрасте 1–5 лет. У малышей доля лиц с наличием тромбоцитоза (53 %), повышенного содержания фибриногена (20 %) и РФМК (20 %), сниженным АПТВ (40 %) практически осталась на уровне периода начала COVID-19 (52; 24; 28 и 44 % соответственно). Достоверно значимое снижение процента детей имеется лишь в отношении времен лизиса

Таблица 4

Результаты коагулограммы детей в постковидный период ($131,8 \pm 10,05$ сут), $M \pm m$

Показатель	Возраст, лет								
	1–5			6–10			11–18		
	Группа наблюдения, $n = 15$	Контрольная группа, $n = 42$	p	Группа наблюдения, $n = 17$	Контрольная группа, $n = 34$	p	Группа наблюдения, $n = 20$	Контрольная группа, $n = 37$	p
Тромб., $10^9/\text{л}$	$390,92 \pm 37,23$	$323,5 \pm 9,95$	$p = 0,02$	$335,06 \pm 60,11$	$307,1 \pm 6,57$		$287,11 \pm 34,19$	$270,3 \pm 9,18$	
Aggr.tr, %	$57,20 \pm 3,54$	$65,8 \pm 1,13$	$p < 0,001$	$56,88 \pm 3,95$	$66,5 \pm 1,46$	$p < 0,01$	$60,29 \pm 20,86$	$64,9 \pm 1,04$	
МНО	$0,99 \pm 0,01$	$1 \pm 0,01$		$2,02 \pm 0,91$	$1 \pm 0,008$		$1,94 \pm 0,88$	$1,00 \pm 0,01$	
АПТВ (АЧТВ), с	$32,79 \pm 1,12$	$35,8 \pm 0,54$	$p < 0,01$	$33,08 \pm 1,37$	$34,9 \pm 0,53$		$35,60 \pm 1,19$	$34,1 \pm 0,56$	
Тромб. время, с	$17,87 \pm 0,32$	$18,2 \pm 0,17$		$17,66 \pm 0,32$	$18,2 \pm 0,162$		$18,63 \pm 0,32$	$18,3 \pm 0,12$	
Фибриноген, г/л	$2,79 \pm 0,25$	$2,5 \pm 0,07$		$3,58 \pm 0,83$	$2,40 \pm 0,055$	$p < 0,05$	$3,30 \pm 0,80$	$2,5 \pm 0,06$	
АТ – III %	$116,21 \pm 4,58$	$109,5 \pm 1,41$		$105,22 \pm 6,74$	$106,60 \pm 1,18$		$98,44 \pm 4,69$	$105,3 \pm 1,24$	
РФМК, нмоль/л	$5,37 \pm 0,44$	$4,7 \pm 0,16$		$6,34 \pm 0,72$	$4,50 \pm 0,176$	$p < 0,001$	$5,78 \pm 0,76$	$5,2 \pm 0,13$	
Лизис эуглобулинов, мин	$13,07 \pm 1,75$	$9,5 \pm 0,5$	$p < 0,01$	$12,94 \pm 1,40$	$7,30 \pm 0,244$	$p < 0,001$	$13,86 \pm 3,43$	$7,00 \pm 0,24$	$p < 0,01$
D-димер, мкг/л	$530,1 \pm 134,2$	$188,7 \pm 22,7$	$p < 0,001$	$670,0 \pm 386,64$	$172,2 \pm 18,64$	$p < 0,001$	$431,20 \pm 154,83$	$211,58 \pm 29,43$	$p < 0,001$

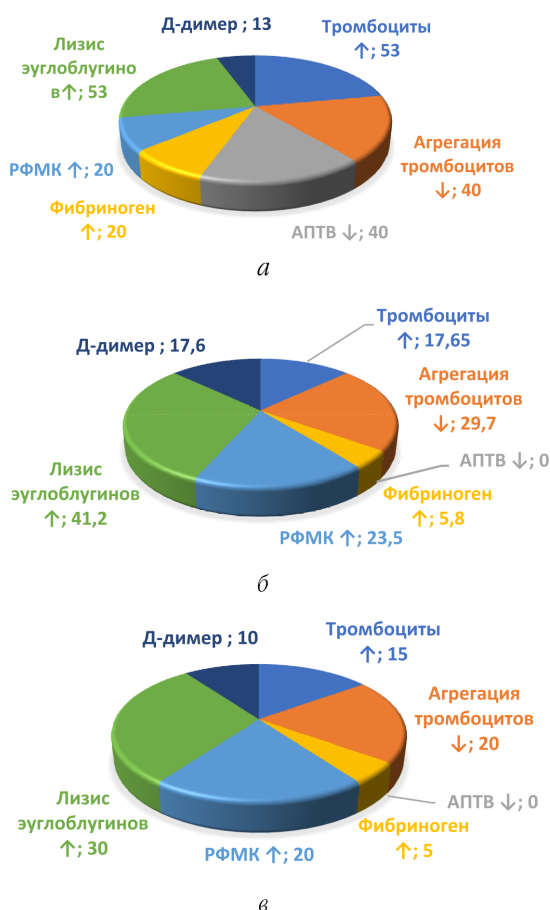


Рис. 2. Удельный вес детей, имеющих изменения в коагулограмме в постковидный период COVID-19, %: а – дети в возрасте 1–5 лет; б – 6–10 лет; в – 11–18 лет

эуглобулинов (53 % в постковидный период против 80 % в острый период COVID-19) (см. рис. 1, а, и рис. 2, а). Уменьшился и процент детей, имеющих повышенный уровень D-димера (28 против 13 %).

В группе детей 6–10 лет отмечено снижение количества лиц с теми или иными изменениями показателей коагулограммы. Тромбоцитоз был зарегистрирован у 17,65 % (против 27,6 % в острый период COVID-19), снижение агрегации тромбоцитов – у 29,7 % (против 37,9 %), высокая концентрация фибриногена зафиксирована в 5,8 % (против

17,25 %). Отклонения времени АПТВ в постковидный период зафиксировано не было (в острый период – 34,5 %). Отмечено и снижение доли лиц с высоким временем лизиса эуглобулинов (с 62,1 до 41,2 %), почти в 2 раза уменьшилось число детей с высоким уровнем D-димера (рис. 1, б, и рис. 2, б).

Значительное уменьшение доли детей с наличием отклонений в коагулограмме отмечено в возрастной группе 11–18 лет. Доля детей со сниженной агрегацией тромбоцитов уменьшилась с 51,3 до 20 %, высокую концентрацию фибриногена в постковидный период отмечали лишь в 5 % (против 51,3 %), высокое содержание РФМК – у 20 % (против 53,9 %), увеличенное время лизиса эуглобулинов наблюдали в 30 % случаев (против 65,8 %). Не было детей и с низким временем АПТВ (в острый период – 28,9 %) (см. рис. 1, в, и рис. 2, в).

Выводы

Коагулограмма детей в острый период новой коронавирусной инфекции характеризуется наличием достаточно серьезных изменений со стороны системы гемостаза, причем нарушения затрагивают все звенья – сосудисто-тромбоцитарное, плазменно-коагуляционное, и систему фибринолиза, независимо от тяжести течения инфекции. Изменения со стороны свертывающей системы крови сохраняются по истечению 4–4,5 месяца после перенесенного COVID-19.

Исходя из полученных нами данных, наибольшую настороженность вызывают дети младшего возраста (1–5 лет). Как в дебюте COVID-19, так и в постковидный период у этих пациентов было выявлено максимальное число отклонений, и наибольшее количество детей имели эти изменения. Только в этой возрастной группе зарегистрировано увеличение количества тромбоцитов, хотя, скорее всего, тромбоцитоз у детей

является относительным и возникает за счет перераспределения этих клеток в различных регионах сосудистого русла, что особенно часто возникает при васкулитах (и, в свою очередь, является тревожным моментом). У малышей при первичном и повторном обследовании выявлено сниженное АПТВ, что свидетельствует о нарушении внутреннего механизма свертывания и указывает на усиление коагуляции. Такая коагулогическая картина детей 1–5 лет, возможно, объясняется особенностями развития детского организма, еще не до конца сформировавшейся иммунной системой, которая, как известно, «контролирует» все органы и системы, включая и систему гемостаза.

Наиболее благополучное состояние системы свертывания крови определяется в старшей возрастной группе (дети 11–18 лет). Несмотря на то что дебют заболевания у детей сопровождается значительными изменениями показателей гемостаза, что характерно для COVID-19, в постковидный период практически все показатели достигли своих оптимальных значений. Исключение составило лишь время лизиса эритроцитов: оно по-прежнему оставалось высоким ($p < 0,01$) (хотя в сравнении с дебютом заболевания уменьшилось).

Изменения коагулограммы детей 6–10 лет в острый, и в отдаленный период НКВИ достаточно выражены. Изменения сохраняются по многим параметрам и у значительного количества детей даже через 4–4,5 месяца.

Полученные данные подтверждают мнение, что одним из осложнений COVID-19 является развитие коагулопатии, которая, в свою очередь, может привести к тромбозам в крупных и мелких сосудах, причем не только в венах и легочных артериях, но и в сердце, сосудах головного мозга, почек, печени [7; 9; 22]. Тромбозы на различных уровнях, в том числе в микроциркуляторном русле, приводят к поражению многих органов и

развитию полиорганной недостаточности [2; 4; 20; 24]. Кроме того, угнетение фибринолиза (гипофибринолиз) может быть предиктором тромбоэмболических осложнений. Дети, перенесшие COVID-19, формируют группу риска по развитию вышеуказанных осложнений и требуют к себе более пристального внимания, возможно, диспансерного наблюдения на период не менее 4–4,5 месяца после перенесенного заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCE

1. *Chen N., Zhou M., Dong X., Jieming Qu, Fenyun Gong, Yang Han, Yang Qiu* Epidemiological and clinical characteristic of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507–13. DOI: 10.1016/S 0140-6736(20)30211-7
2. *Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябкина Е.В.* Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики* 2021; 2 (2). DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15 / *Sbatobin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabkina E.V.* Violation of hemostasis in coronavirus infection. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki* 2021; 2 (2). DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15 (in Russian).
3. *Казахалис Н.Б., Каде А.Х., Братова А.В.* Age-dependent changes in the parameters of the hemostasis system in patients of the pediatric population of the cardiosurgical profile. *Инновационная медицина Кубани* 2020; 17 (1): 23–29 / *Karabalis N.B., Kade A.H., Bratova A.V.* Vozrast-zavisimye izmeneniya parametrov sistemy gemostaza u pacientov pediatricheskoj populyacii kardiohirurgicheskogo profilya. *Innovacionnaya medicina Kubani* 2020; 17 (1): 23–29 (in Russian).
4. *Серегина Е.А., Кольцова Е.М., Атауллханов Ф.И., Румянцев А.Г.* Лабораторные показатели системы гемостаза у пациентов с

COVID-19. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии 2021; 20 (3): 147–155. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-147-155 / Seregina E.A., Kol'cova E.M., Ataullbanov F.I., Rumyancev A.G. Laboratory parameters of the hemostasis system in patients with COVID-19. *Voprosy gematologii/onkologii i immunologii v pediatrii* 2021; 20 (3): 147–155. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-147-155 (in Russian).

5. Mahasen Saleh, Amani Alkofide, Anfal Alshammari. Changes in Hematological, Clinical and Laboratory Parameters for Children with COVID-19: Single-Center Experience. *Journal of Blood Medicine* 2021; 4 (12): 819–826.

6. Miesbach W., Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis and the Rational for Anticoagulation. *Clin App; Thromb Hemost.* 2020; 26: 1076029620938149. DOI: 10.1177/1076029620938149

7. Новиков Д.В., Сабина Т.С., Шалбарова Т.В., Чугунова О.Л., Мелехина Е.В. Серия случаев вторичной тромботической микроангиопатии при мультисистемном воспалительном синдроме у детей, ассоциированном с COVID-19. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2021; 5 (11): 773–777. DOI: 10.32364/2587-6821-5-11-773-777 / Novikov D.V., Sabinina T.S., Shalbarova T.V., Chugunova O.L., Melekhina E.V. A series of cases of secondary thrombotic microangiopathy in multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *RMZh. Medicinskoe obozrenie* 2021; 5 (11): 773–777. DOI: 10.32364/2587-6821-5-11-773-777 (in Russian).

8. Jorge David Aivazoglou Carneiro, Gabriel Frizzo, Werther Brunow de Carvalho. Proposed recommendations for antithrombotic prophylaxis for children and adolescents with severe infection and/or multisystem inflammatory syndrome caused by SARS-CoV-2. *Clinics* 2020; 75 (10229). DOI: 10.6061/clinics/2020/e2252

9. Арутюнов Г.П., Козилова Н.А., Тарловская Е.И., Арутюнова А.Г., Григорье-

ва Н.Ю., Джунусбекова Г.А., Мальчикова С.В., Митьковская Н.Г., Орлова Я.А., Петрова М.М., Ребров А.П., Сисакян А.С., Скибицкий В.В., Сугралиев А.В., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И. Согласованная позиция экспертов Евразийской Ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы трансфузии и систему транспорта газов крови. *Кардиология* 2020; 60 (6). DOI: 10.18087/cardio.2020.5n1132 / Arutyunov G.P., Koziołova N.A., Tarlovskaya E.I., Arutyunova A.G., Grigor'eva N.Yu., Dzhunusbekova G.A., Mal'chikova S.V., Mi'tkovskaya N.G., Orlova Ya.A., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sisakyan A.S., Skibickij V.V., Sugraliev A.V., Fomin I.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I. The agreed position of the experts of the Eurasian Association of Therapists on some new mechanisms of COVID-19 pathogenesis: focus on hemostasis, transfusion issues and the blood gas transport system. *Kardiologiya* 2020; 60 (6). DOI: 10.18087/cardio.2020.5n1132 (in Russian).

10. Cailon A., Trimaille A., Favre J., Jesel L., Morel O., Kauffenstein G. Role of neutrophils, tplatelets and extracellular vesicles and their interactions in COVID-19-associated thrombopathy. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Published by Elsevier Inc. 2021; 20 (1): 17–31. DOI: 10.1111/jth.15566

11. Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С., Шаталова О.В., Амосов А.А., Горбатенко В.С. Механизмы развития COVID-19-ассоциированной коагулопатии. *Диагностика. Лечение. Лекарственный вестник* 2021; 2 (82): 21–27 / Petrov V.I., Gerasimenko A.S., Kulakova I.S., Shatalova O.V., Amosov A.A., Gorbatenko V.S. Mechanisms of development COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnostics. Treatment. Lekarstvennyj vestnik* 2021; 2 (82): 21–27 (in Russian).

12. Гомелля М.В., Татафинова А.В., Крупская Т.С., Рычкова Л.В. Особенности

нарушения системы гемостаза при COVID-19 у детей (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica* 2021; 6 (3): 142–153. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.3.15 / *Gomellya M.V., Tatarinova A.V., Krupskaya T.S., Rychkova L.V.* Features of hemostatic system disorders in COVID-19 in children (literature review). *Acta Biomedica Scientifica* 2021; 6 (3): 142–153. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.3.15 (in Russian).

13. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Акинъшина С.В., Макацария Н.А., Цибизова В.И., Гри Ж-К, Элалами И., Ай Ц., Грандоне Э. Тромботический шторм, нарушение гемостаза и тромбовоспаление при COVID-19. Акушерство, гинекология и репродукция 2021; 15 (5): 499–514. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247 / *Makacariya A.D., Shubanchuk E.V., Bicadze V.O., Hizroeva D.H., Tretyakova M.V., Shkoda A.S., Akin'shina S.V., Makacariya N.A., Cibizova V.I., Gri Zh-K, Elalami I., C. Aj, Grandone E.* Thrombotic storm, hemostasis disorder and thrombosis in COVID-19. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija* 2021; 15 (5): 499–514. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247 (in Russian).

14. Тихомирова И.А., Рябов М.М. Сравнительный анализ показателей состояния системы гемостаза при тяжелом течении COVID-19. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2021; 20 (4): 87–94. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-87-94 / *Tibomirova I.A., Ryabov M.M.* Comparative analysis of indicators of the state of the hemostasis system in severe COVID-19. Regional blood circulation and microcirculation. *Regional'noe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya* 2021; 20 (4): 87–94. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-87-94 (in Russian).

15. Бовт Е.А., Бражник В.А., Буланов А.Ю., Васильева Е.Ю., Вуймо Т.А., Затеищikov Д.А., Липец Е.Н., Карамзин С.С., Лысенко М.А., Морозова Д.С., Нечипуренко Д.Ю., Писарюк А.С., Проценко Д.Н., Пыре-

гов А.В., Румянцев С.А., Стиридонов И.С., Царенко С.В., Шахиджанов С.С., Атаулханов Ф.И., Румянцев А.Г. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19. Педиатрия 2020; 99 (6): 62–73. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73 / *Bovt E.A., Brazhnik V.A., Bulanov A.Yu., Vasil'eva E.Yu., Vujmo T.A., Zatejshchikov D.A., Lipets E.N., Karamzin S.S., Lysenko M.A., Morozova D.S., Nechipurenko D.Yu., Pisaryuk A.S., Prochenko D.N., Pyregov A.V., Rumyanцев S.A., Spiridonov I.S., Carenko S.V., Shabidzhanov S.S., Ataullhanov F.I., Rumyanцев A.G.* Results of multicenter monitoring of hemostasis parameters in COVID-19 patients. *Pediatrriya* 2020; 99 (6): 62–73. DOI: 10.24110/0031-403H-2020-99-6-62-73 (in Russian).

16. Маннанова И.В., Семенов В.Т., Понезева Ж.Б., Макашова В.В., Гришаева А.А., Мелехина Е.В., Плоскирева А.А., Николаева С.В., Малеев В.В. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19. РМЖ 2021; 4: 22–25 / *Mananova I.V., Semenov V.T., Ponezeva Zh.B., Makashova V.V., Grishaeva A.A., Melekhina E.V., Ploskireva A.A., Nikolaeva S.V., Maleev V.V.* Clinical and laboratory characteristics of COVID-19. *RMZh* 2021; 4: 22–25 (in Russian).

17. Евсеева Г.П., Телепнева Р.С., Книжникова Е.В., Супрун С.В., Пичугин С.В., Яковлев Е.И., Галынт О.И., Козлов В.К., Лебедько О.А. COVID-19 в педиатрической популяции. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2021; 80: 100–114. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114 / *Evseeva G.P., Telepneva R.S., Knizhnikova E.V., Suprun S.V., Pichugin S.V., Yakovlev E.I., Galyant O.I., Kozlov V.K., Lebed'ko O.A.* COVID-19 in the pediatric population. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2021; 80: 100–114. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114 (in Russian).

18. Li J., Li Y., Li X., Cai T., Zhao X., Chen Y., Zhang X., Liu Y. Platelet function in pediatric COVID-19 infection. *Platelets* 2021; 3.

19. Appel M., Grimminck B., Geerts J., Stigter R., Cnossen M.H., Beishuizen A. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. *Journal of Thrombosis and haemostasis* 2021; 10: 2254–2263. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04905.x

20. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-10. Пульмонология. *Pulmonology* 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093k/0869-0189-2020-30-5-645-657 / Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-10. *Pulmonology* 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093k/0869-0189-2020-30-5-645-657 (in Russian).

21. Ефименко О.А., Родионова И.А. Гемостаз и женские половые органы. *Reproductive Endocrinology* 2018; 1 (39). DOI: 10.18370/2309-4117.2018.39.21-26 / Efimenko O.A., Rodionova I.A. Hemostasis and female genitalia. *Reproductive Endocrinology* 2018; 1 (39). DOI: 10.18370/2309-4117.2018.39.21-26 (in Russian).

22. Воронко Н.В., Дмитриев В.В. Свертывание крови при инфекции COVID-19, осложнившей лечение детей с гемобластозами. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа 2021; 7 (4): 417–424. DOI: 10.34883/Pl.2021.7.4.002 / Voronko N.V., Dmitriev V.V. Blood clotting in COVID-19 infection, which complicated the treatment of children with hemoblastosis. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa* 2021; 7 (4): 417–424. DOI: 10.34883/Pl.2021.7.4.002 (in Russian).

23. Биличенко Т.Н. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор литературы). РМЖ. Медицинское обозрение 2022; 6 (7): 367–375. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375 / Bilichenko T.N. Postcovid syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory damage after COVID-19 (literature review). *RMZh. Medicinskoe obozrenie* 2022; 6 (7): 367–375. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Ковтун О.П. – идея статьи, план исследования, редактирование и утверждение окончательного текста статьи (30 %).

Оленькова О.М. – сбор данных о пациентах, набор материала, написание текста, статистическая обработка данных (55 %).

Леонтьева А.В. – выполнение лабораторных исследований (15 %).

Поступила: 15.08.2024

Одобрена: 09.09.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Ковтун, О.П. Коагулопатия у детей с COVID-19: особенности острого периода болезни и отдаленные последствия / О.П. Ковтун, О.М. Оленькова, А.В. Леонтьева // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 43–55. DOI: 10.17816/pmj41643-55

Please cite this article in English as: Kovtun O.P., Olenkova O.M., Leontieva A.V. Coagulopathy in children with COVID-19: features of the acute period of the disease and long-term consequences. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 43-55. DOI: 10.17816/pmj41643-55

Научная статья

УДК 618.1

DOI: 10.17816/pmj41656-67

ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ КИСТЫ ЯИЧНИКОВ: ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА

М.А. Киселев^{1*}, Н.Б. Репина¹, А.А. Никифоров¹, Л.В. Никифорова¹, М.Н. Дмитриева¹,
А.М. Киселев²

¹Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,

²Медицинский институт Тамбовского государственного университета
имени Г.Р. Державина, Российская Федерация

ENDOMETRIOID OVARIAN CYSTS: RISK FACTORS FOR RECURRENCE

М.А. Kiselev^{1*}, N.B. Repina¹, A.A. Nikiforov¹, L.V. Nikiforova¹, M.N. Dmitrieva¹, A.M. Kiselev²

¹Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,

²G.R. Derzhavin Tambov State University, Medical Institute, Russian Federation

Цель. Определить факторы риска рецидива эндометриоидных кист у инфертильных пациенток.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 47 женщин, которых разделили на две группы. В первую группу ($n = 39$) вошли женщины репродуктивного возраста с бесплодием, связанным с эндометриоидными кистами яичников, без рецидива эндометриоидных кист в течение года. Вторая группа ($n = 8$) включала пациенток репродуктивного возраста с бесплодием, у которых в том же временном интервале наблюдался рецидив эндометриоидных кист. В predetermined сроки (до операции, на 10-й день после операции, а также через 6 и 12 месяцев) у всех пациенток осуществлялся забор крови для анализа. В дальнейшем в плазме крови определялись уровни AXIN-1 и гаптоглобина.

Результаты. Выявлены факторы риска рецидива эндометриоидных кист яичников: более молодой возраст 28,5 (27,5–31,5) года, дисменорея, двусторонний характер поражения, размер кист 5 (4–6) см,

© Киселев М.А., Репина Н.Б., Никифоров А.А., Никифорова Л.В., Дмитриева М.Н., Киселев А.М., 2024

тел. +7 930 471 35 86

e-mail: michail.kiselev@mail.ru

[Киселев М.А. (*contact person) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, акушер-гинеколог, SPIN: 7098-2877, ORCID: 0000-0002-8294-9038; Репина Н.Б. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0001-5916-3574; Никифорова Л.В. – старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-4369-0729; Никифоров А.А. – кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0002-7364-7687; Дмитриева М.Н. – кандидат педагогических наук, доцент, ORCID: 0000-0003-0915-026X; Киселев А.М. – кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0002-8288-1395].

© Kiselev M.A., Repina N.B., Nikiforov A.A., Nikiforova L.V., Dmitrieva M.N., Kiselev A.M., 2024

tel. +7 930 471 35 86

e-mail: michail.kiselev@mail.ru

[Kiselev M.A. (*contact person) – Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Obstetrician-Gynecologist, ORCID: 0000-0002-8294-9038; Repina N.B. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0001-5916-3574; Nikiforov A.A. – PhD (Medicine), Associate Professor, ORCID: 0000-0002-7364-7687; Nikiforova L.V. – Senior Researcher of the Central Research Laboratory, ORCID: 0000-0003-4369-0729; Dmitrieva M.N. – PhD (Pedagogy), Associate Professor, ORCID: 0000-0003-0915-026X; Kiselev A.M. – PhD (Medicine), Associate Professor, ORCID: 0000-0002-8288-1395].

а также динамика биомаркеров AXIN-1 и гаптоглобина. Обнаружено статистически достоверное различие по гаптоглобину у пациенток с рецидивирующим течением эндометриом, отражающее наличие окислительного стресса, спровоцированного ферроптозом в кистах и за их пределами. Было показано, что явление ферроптоза способствует фиброзу не только тканей самого яичника, так и формированию спаечного процесса придатков, который был наиболее выражен в группе рецидива. Высокие концентрации AXIN-1 и его замедленная динамика снижения у пациенток с рецидивом эндометриомных кист отражают агрессивность клеточной пролиферации, минующей апоптоз и ведущей к повторному рецидиву. Комбинация вышеупомянутых биомаркеров показывает также перспективу раннего выявления рецидива эндометриомных кист яичников – 6-й месяц после оперативного вмешательства.

Выводы. Значимыми факторами риска рецидива были определены следующие клинико-анамнестические, интраоперационные и лабораторные данные: более молодой возраст пациенток – 28,5 (27,5–31,5) года, дисменорея, двусторонний характер поражения и размер кист – 5 (4–6) см, а также динамика биомаркеров после оперативного вмешательства. Анализ динамики биомаркеров AXIN-1 и гаптоглобина может служить не только критерием рецидива эндометриомных кист, но и важным аспектом планирования оперативного вмешательства, учитывая выявленную связь со спаечным процессом.

Ключевые слова. Эндометриоз, бесплодие, биомаркеры, AXIN-1, гаптоглобин.

Objective. To determine the risk factors for the recurrence of endometrioid cysts in infertile patients.

Materials and methods. 47 women divided into two distinct groups participated in the study. The first group ($n = 39$) consisted of women of reproductive age with infertility associated with endometrioid ovarian cysts, who experienced no recurrence of these cysts for a year. Conversely, the second group ($n = 8$) comprised infertile women of reproductive age, who had a recurrence of endometrioid cysts within the same timeframe. Blood sampling for analysis was performed in all the participants before the surgery, on the 10th day after the operation, and in 6 and 12 months following the surgery. The concentrations of AXIN-1 and haptoglobin were determined in the blood plasma.

Results. Risk factors for the recurrence of endometrioid ovarian cysts such as young age 28.5 (27.5–31.5), dysmenorrhea, bilateral lesion, cyst size of 5 (4–6) cm, as well as the dynamics of AXIN-1 and haptoglobin biomarkers were revealed in the study. A statistically significant difference in the level of haptoglobin which reflects the presence of oxidative stress provoked by ferroptosis in the cysts and beyond them was determined in patients with recurrent endometriomas. The phenomenon of ferroptosis was shown to contribute to fibrosis of not only the tissues of the ovary itself, but also to the formation of adhesions in the appendages, which was most pronounced in the relapse group. High concentrations of AXIN-1 and its slow dynamics of decline in patients with recurrent endometrioid cysts reflect the aggressiveness of cellular proliferation, bypassing apoptosis and leading to repeated relapse. The combination of the above-mentioned biomarkers is also promising for early detection of recurrence of endometrioid ovarian cysts – 6 months after the surgery.

Conclusion. The following clinical, anamnestic, intraoperative and laboratory data were identified as significant risk factors for the recurrence: patients' younger age of 28.5 (27.5–31.5), dysmenorrhea, bilateral nature of the lesion and cyst size of 5 (4–6) cm, as well as the dynamics of biomarkers after surgery. Analysis of the dynamics of AXIN-1 and haptoglobin biomarkers can be considered not only as a criterion for the recurrence of endometrioid cysts, but also as an important aspect of planning surgical intervention, since the connection with the adhesive process was revealed.

Keywords. Endometriosis, infertility, biomarkers, AXIN-1, haptoglobin.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз – это состояние, при котором доброкачественная ткань, аналогичная по морфологическим и функциональным

характеристикам эндометрию, разрастается за пределами полости матки [1; 2]. Эндометриоз рассматривается как системное заболевание, оказывающее отрицательное влияние на разные аспекты жизни женщины, а вместе

с длительным периодом дифференциальной диагностики приобретает важную социальную значимость [3]. Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют, что этим заболеванием страдают около 10 % женщин. Проявление данной патологии в бессимптомном варианте затрудняет возможность адекватной оценки её реальной распространённости [4].

Эндометриоидные кисты яичников встречаются у 44 % пациенток от общего числа больных эндометриозом. Эндометриомы яичников обнаруживаются у 50 % женщин, страдающих бесплодием [5]. Несмотря на доброкачественный характер заболевания, процессы, протекающие в эндометриоме, могут приводить к значительному снижению овуляторного резерва. В исследованиях, проведенных в 2020 г. С. Karadağ et al., было обнаружено, что большие размеры кист и двустороннее поражение способствуют значительному снижению антимюллерового гормона. Другая группа учёных во главе с Z. Тап отметила, что у женщин с эндометриоидными кистами яичников уровень антимюллерового гормона ниже, чем у их ровесников [6–8].

В контексте лечения бесплодия хирургическая стратегия, предполагающая проведение цистэктомии, вызывает определенные дебаты. Сторонники хирургического вмешательства приводят такие аргументы, как восстановление анатомии органов малого таза, уменьшение явлений тазовой боли, вызванных спаечным процессом, а также возможность получения гистологического заключения [9]. Однако ряд исследований свидетельствует о снижении овариального резерва у пациенток после цистэктомии. Согласно проведённым исследованиям, частота рецидивов эндометриомы через два года достигает 21,5 %, а уровень отдалённых рецидивов варьируется от 36 до 50 %. При этом частота повторных операций составляет 16,2 % [10; 11].

Учитывая все эти факторы, возникает настоятельная необходимость в развитии ранней неинвазивной диагностики эндометриоза. Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых биомаркерной диагностике эндометриоза, на сегодняшний день в мире не существует ни одного одобренного биомаркера для использования. В последние несколько лет активно изучаются клеточные процессы, происходящие в эндометриоидных кистах, которые могут стать ключевыми для понимания патогенеза эндометриоза. Одним из перспективных биомаркеров эндометриоза, отражающих процессы апоптоза, может являться AXIN-1. AXIN-1 – белок, регулирующий основные клеточные процессы, включая поддержание пролиферации, дифференцировки и запрограммированной гибели клеток. Такое многогранное участие достигается за счет прямой модуляции ключевых сигнальных путей. Большая часть исследований по AXIN-1 посвящена процессам онкогенеза, но в 2020 г. группой шведских ученых было опубликовано исследование, отражающее положительную взаимосвязь эндометриоза и AXIN-1 [12].

Одной из недавно открытых форм регулируемой гибели клеток, отличной от случайной гибели клеток, является ферроптоз [13]. Ферроптоз – железозависимая регулируемая форма некроза, вызванная массивным повреждением мембран за счет перекисного окисления липидов [14; 15]. Сообщается, что в последних исследованиях по эндометриозу процесс ферроптоза и сопутствующее ему состояние – окислительный стресс – обнаружены в эндометриоидных гетеротопиях [16]. Работы по оценке уровня окислительного стресса в перитонеальной жидкости ведутся уже многие годы, но широкого распространения и методик системной оценки до настоящего момента нет [17]. Многообещающими являются исследования биомаркера окислительного стресса гаптог-

лобина [18]. Гаптоглобин – гликопротеин, одна из функций которого предотвращение потери железа из гемоглобина. Окислительный стресс, опосредованный гемолизом, является одним из причинных факторов развития и прогрессирования эндометриоза. Свободный гемоглобин, полученный в результате гемолиза, взаимодействует с гаптоглобином, что приводит к его удалению из системного кровообращения и снижению уровня окислительного стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем проспективном исследовании участвовали 47 пациенток, которых разделили на две группы: без рецидива эндометриоидных кист ($n = 39$) и с рецидивом эндометриоидных кист ($n = 8$).

Хирургическое лечение осуществлялось эндоскопическим доступом на оборудовании (Karl Storz, Германия). Объем оперативного вмешательства состоял из следующих этапов: диагностическая лапароскопия, эндоскопическая операция сальпингоовариолизис, цистэктомия, хромосальпингоскопия. Все протоколы оперативных вмешательств были проанализированы в соответствии с классификацией (эндометриоидные кисты яичников), представленной в клинических рекомендациях по эндометриозу от 2024 г. Материалы, полученные в ходе оперативного вмешательства, обязательно направлялись на гистологическое исследование. Для подробного анализа у всех исследуемых пациенток был тщательно собран анамнез, проведены общий и гинекологический осмотры. В рамках исследования использовались клинико-лабораторные методы диагностики, а также динамическое ультразвуковое исследование органов малого таза. При необходимости применялись дополнительные методы обследования и консультации спе-

циалистов. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст пациенток (20–43 лет), установленный диагноз эндометриоидных кист яичников и бесплодие. Критерии исключения из группы: беременность, психические нарушения, злокачественные новообразования, эндокринные заболевания; системные воспалительные заболевания, острые воспалительные заболевания малого таза; пациентки, принимающие глюкокортикостероиды и цитостатики. У всех пациенток в регламентированные сроки проводился забор крови из периферической вены на AXIN-1 и гаптоглобин в пробирку с ЭДТА. Для анализа уровней AXIN-1 и гаптоглобина использовалась плазма, которая получалась в результате центрифугирования цельной крови в пробирках с ЭДТА. Уровни AXIN-1 были определены с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА) с применением набора реагентов SEC191Hu ELISA Kit for Axis Inhibition Protein (AXIN), разработанного компанией CLOUD-CLONE CORP, США. Уровень гаптоглобина оценивался на тест-системе Human Haptoglobin ELISA Kit, фирма-производитель Assaypro LLC, США. В установленные сроки проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза: до операции, через 6 и 12 месяцев после операции. В случае выявления образования более 2 см с сонографическими признаками эндометриоидных кист ситуация воспринималась как рецидив эндометриоидной кисты.

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 09.11.2021). Все участницы подписали письменное информированное согласие, подтверждая своё согласие на участие в исследовании.

Для анализа и обработки количественных данных применялось программное обеспечение Statistica 10.0, разработанное компанией StatSoft Inc., США.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена клинико-анамнестическая характеристика пациенток с бесплодием, связанным с эндометриоидными кистами яичников, с рецидивом и без рецидива. Возраст, начало менструаций, продолжительность и регулярность менструального цикла, а также продолжительность бесплодия представлены в формате медианы и интерквартильного размаха, для анализа данных был использован *U*-тест Манна – Уитни. Соматические заболевания, наследственная предрасположенность, болезненность менструации, гинекологические заболевания и распределение по типам бесплодия (первичное и вторичное) представлены в виде процентного соотношения и абсолютного числа пациенток, для анализа применён χ^2 -тест.

Анализ данных, представленных в табл. 1, показал, что пациентки из группы рецидива моложе (28,5 (27,5–31,5) года), чем пациентки без рецидива. В обеих группах определяется достаточно высокая частота соматической патологии. В группе пациенток без рецидива эндометриоидных кист частота соматической патологии составила 32,5 % (12 пациенток). Распределение соматической патологии: хронический гастрит – 30 % (7 пациенток), артериальная гипертензия – 4 % (одна пациентка), расстройство вегетативной нервной системы – 17 % (4), мигрень – 9 % (2), хронический холецистит – 13 % (3), хронический бронхит – 9 % (2), варикозная болезнь вен нижних конечностей – 9 % (2), хронический пиелонефрит – 9 % (2). Частота соматической патологии в группе рецидива составила 25 % (2 пациентки) со следующим распределением: хронический гастрит –

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

Параметр	Группа		Значение <i>p</i>
	бесплодие, обусловленное эндометриоидными кистами яичников и не сопровождающееся рецидивом (<i>n</i> = 39)	бесплодие, связанное с эндометриоидными кистами яичников, с рецидивом (<i>n</i> = 8)	
Возраст, лет *	32 (28–35)	28,5 (27,5–31,5)	0,057
Соматические заболевания**	32,5 % (13)	25 % (2)	0,646
Наследственность**	30,7 % (12)	25 % (2)	0,746
Первая менструация, возраст начала, лет *	13 (12,75–14)	13 (12,75–14)	0,998
Менструальный цикл, сут *	28 (28–28)	28 (28–30)	0,913
Длительность менструации, сут *	6 (5–7)	6 (5–7)	0,985
Болезненность менструации**	41 % (16)	62,5 % (5)	0,048
Гинекологические заболевания**	62,5 % (25)	62,5 % (5)	0,932
Длительность бесплодия, лет*	2 (2–3)	2 (1,75–3,25)	0,9
Первичное бесплодие**	48,7 % (18)	87,5 % (7)	0,033
Вторичное бесплодие**	51,3 % (21)	12,5 % (1)	0,033

Примечание: здесь и в табл. 2: * – данные представлены как медиана и интерквартильный размах, *U*-тест Манна – Уитни; ** – данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, χ^2 -тест.

40 % (2), хронический холецистит – 20 % (одна пациентка), мигрень – 20 % (одна пациентка), расстройство вегетативной нервной системы – 20 % (одна пациентка). Статистически достоверных различий по соматической патологии в группах не получено.

При углубленном анализе наследственных факторов не выявлено значимых статистических различий между группами. Однако стоит отметить высокую частоту онкологических заболеваний: в группе без рецидива – 58,8 % (10 пациенток), а в группе с рецидивом – 66,6 % (2). Реже наблюдаются сердечно-сосудистые заболевания: в группе без рецидива – 23,5 % (4 пациентки) и в группе с рецидивом – 33,3 % (одна пациентка). Эндокринные нарушения в группе без рецидива составляют 17,6 % (3). Ни в одном из проанализированных параметров – возраст менархе, продолжительность менструального цикла, длительность менструаций, наличие гинекологических заболеваний и продолжительность бесплодия – статистически значимые различия не были обнаружены ($p > 0,05$).

В обеих группах встречалась высокая частота дисменореи. Нами было обнаружена статистически достоверная разница ($p < 0,05$) между группами, в группе рецидива чаще встречается дисменорея: частота встречае-

мости составила 62,5 % (5) против 41 % (16) в группе без рецидива. При анализе структуры бесплодия частота первичного бесплодия в группе рецидива составила 87,5 % (7), а в группе без рецидива – 48,7 % (18), $p < 0,05$.

В табл. 2 приведены данные об интраоперационных характеристиках пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами яичников, сравниваемые между группами с рецидивом и без рецидива эндометриоидных кист. Установлено, что в группе с рецидивом значительно чаще встречается двустороннее поражение яичников, а также размеры кист в этой группе больше 5 (4–6) см, по сравнению с соответствующими данными группы без рецидива. При анализе стадий эндометриоидных кист, согласно классификации, представленной в клинических рекомендациях по эндометриозу, выяснилось, что 62,5 % случаев в группе с рецидивом соответствуют 3-й стадии заболевания, тогда как в группе без рецидива этот показатель составляет 17,9 %. Таким образом, в группе рецидива чаще встречается 3-я стадия эндометриоза яичников, в то время как группа без рецидива представлена в основном 2-й стадией. Пациентки с 1-й и 4-й стадией отсутствовали в исследовании.

Таблица 2

Характеристика интраоперационная

Показатель	Группа		Значение p
	бесплодие, ассоциированное с эндометриоидными кистами яичников, без рецидива, $n = 39$	бесплодие, ассоциированное с эндометриоидными кистами яичников, с рецидивом, $n = 8$	
Одностороннее поражение**	82,1 % (32)	37,5 % (3)	0,009
Двустороннее поражение**	17,9 % (7)	62,5 % (5)	0,009
Размер кисты, см*	4,5 (3–5)	5 (4–6)	0,0078
Вторая стадия**	82,1 % (32)	37,5 % (3)	0,009
Третья стадия**	17,9 % (7)	62,5 % (5)	0,009
Длительность операции, мин*	50 (40–70)	45 (40–70)	0,854

Следующим этапом исследования явилось сравнение групп по соотношению и динамике замеров биомаркеров гаптоглобина, AXIN-1 у пациенток двух групп. Для проверки гипотезы о равенстве (различии) значений биомаркеров между независимыми группами использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. С целью сравнения показателей биомаркеров в предоперационном и постоперационном периоде было выполнено межгрупповое сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона.

На рис. 1 представлены межгрупповые и внутригрупповые сравнения по уровню гаптоглобина в группах с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами без рецидива и с рецидивом. Следует отметить, что уже первый забор показывает статистически значимые различия – в группе рецидива уровень гаптоглобина имеет значения ниже, чем в группе без рецидива ($p < 0,05$). Было обнаружено, что группа с рецидивом имеет более медленную динамику восстановления гаптоглобина после операции. В груп-

пе с рецидивом при проведении внутригруппового сравнения к шестому месяцу после операции статистически достоверная динамика отсутствует ($p > 0,05$). При проведении межгруппового сравнения обнаружено статистически достоверное различие ($p < 0,05$) на каждом временном промежутке.

Рисунок 2 демонстрирует внутригрупповые и межгрупповые сравнения по уровню AXIN-1 в группах пациенток с бесплодием, связанным с эндометриоидными кистами, как без рецидива, так и с рецидивом. Все четыре измерения имеют статистически значимые различия между группами с рецидивом и без рецидива ($p < 0,05$). В группе с рецидивом были зафиксированы более высокие уровни AXIN-1. При анализе динамики уровня AXIN-1 наблюдается статистически значимая динамика в группе без рецидива ($p > 0,05$), которая отсутствует в группе с рецидивом ($p < 0,05$). Подробное изучение динамики показывает её отсутствие на третий и четвёртый период забора AXIN-1, то есть на шестой и двенадцатый месяц исследования.

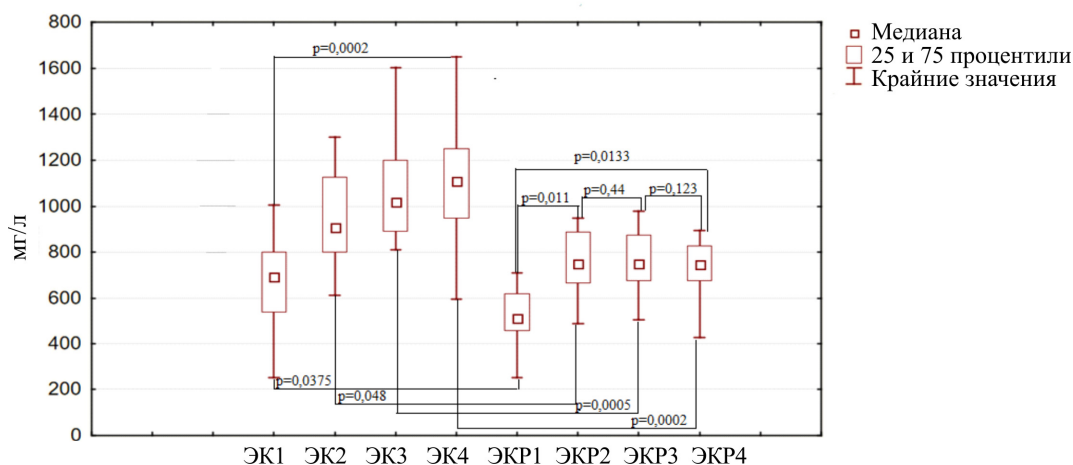


Рис. 1. Сравнение уровней гаптоглобина у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами яичников без рецидива и с рецидивом эндометриоидных кист. Примечание: здесь и в рис. 2: ЭК1 – до операции без рецидива; ЭК2 – 10-е сутки после операции без рецидива; ЭК3 – шесть месяцев после операции без рецидива; ЭК4 – 12 месяцев после операции без рецидива; ЭКР1 – до операции с рецидивом; ЭКР2 – 10-е сутки после операции с рецидивом; ЭКР3 – шесть месяцев после операции с рецидивом; ЭКР4 – 12 месяцев после операции с рецидивом

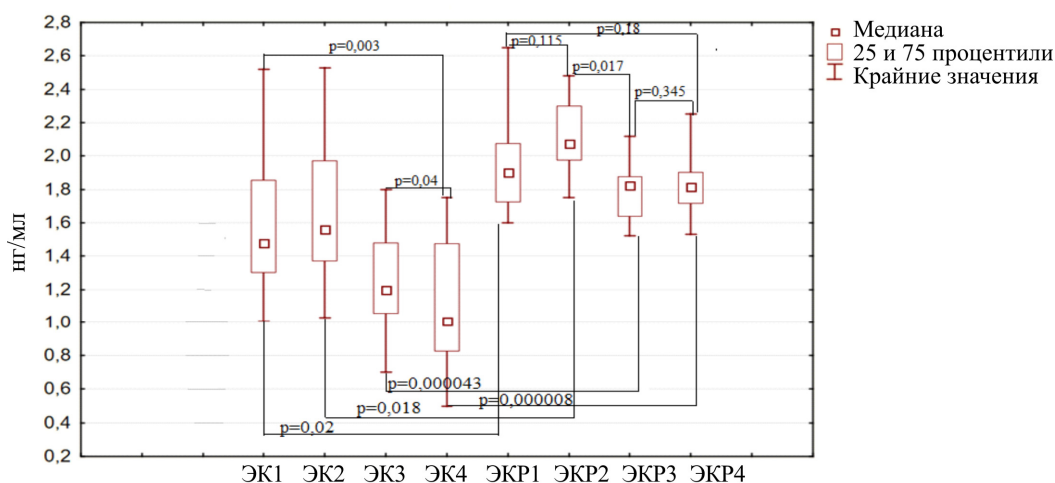


Рис. 2. Сравнительный анализ уровней AXIN-1 у пациентов с бесплодием, вызванным эндометриоидными кистами яичников, без рецидива и с рецидивом этих кист

Насущной проблемой практической медицины является изучение рецидива эндометриоидных кист яичников как фактора, непосредственно воздействующего на репродуктивный потенциал женщины. Длительное время активно обсуждается проблема о периперационных факторах риска рецидива эндометриоидных кист яичников, но до настоящего момента вопрос остается открытым.

Ранее китайские ученые обнаружили, что такие критерии, как возраст, дисменорея и размер эндометриоидных кист, являются факторами риска эндометриоидных кист [19]. В другом исследовании группа отечественных ученых подвергла сомнению критерии возраста и дисменорею [20]. Проанализировав клинко-анамнестические характеристики пациенток с рецидивом эндометриоидных кист яичников, мы выявили общие факторы риска: возраст 28,5 года (в пределах от 27,5 до 31,5 года), дисменорея, размеры кист 5 см (4–6 см). По результатам нашего исследования выявлено, что при оценке рецидива необходимо учитывать также двусторонний характер поражения, обнаруженный в группе рецидива в 62,5 %. Таким образом, пациентки с двусторонним

поражением имеют больший риск рецидивирования эндометриоидных кист, чем пациентки с односторонним поражением.

В проведенном исследовании мы основывались на патогенетических процессах, протекающих в эндометриоидных кистах яичников, таких как окислительный стресс и апоптоз.

Использование AXIN-1 в дифференциальной диагностике эндометриоза обсуждалось в немногочисленных работах М. Ек, К. Дихм, но широкого распространения не получило [21]. Нами была предпринята попытка применения AXIN-1 для прогнозирования рецидива эндометриоидных кист яичников. Обнаружено, что у пациентов с рецидивом эндометриоидных кист яичников до операции статистически более высокие показатели AXIN-1, что, вероятно, связано с компенсаторной необходимостью в апоптозе патологических клеток. В группе с рецидивом была зафиксирована статистически значимо более медленная динамика снижения уровня AXIN-1. Уже к шестому месяцу после операции это может указывать на начало рецидива.

Хроническое течение эндометриоза с повторяющимися кровоизлияниями в по-

лость кист ведёт к истощению гаптоглобина, необходимого для утилизации железа и компенсации окислительного стресса [22; 23]. Таким образом, уровни гаптоглобина являются отражением процесса ферроптоза, протекающего в эндометриоидных кистах и окружающей ее среде. В исследовании было обнаружено, что пациентки с рецидивирующими кистами яичников исходно имеют статистически более низкие показатели гаптоглобина, связанные с выраженным истощением антиоксидантных систем. После операции в группе рецидива на шестой месяц исследования обнаруживается статистически достоверно более медленная тенденция к восстановлению гаптоглобина, что может говорить о начале рецидива заболевания.

В недавнем исследовании китайских ученых, включая Y. Zhang и X. Liu, была установлена связь между ферроптозом и процессом фиброзирования. Как уже известно, фиброз играет ключевую роль в формировании спаечного процесса [24]. Таким образом, ферроптоз имеет особое значение для формирования капсулы кисты и образования спаек вокруг эндометриоидной кисты. Данный механизм четко прослеживается в нашем исследовании, особенно в группе с рецидивом кист яичников, которые с высокой частотой имеют двустороннее поражение и, как следствие, более высокую стадию и выраженный спаечный процесс.

Взаимодействие двух вышеописанных процессов, вероятно, составляет важную основу рецидивирования эндометриоидных кист. В недавних исследованиях было обнаружено, что клетки в эндометриоидных поражениях имеют устойчивость к ферроптозу, что позволяет им выживать в условиях выраженного окислительного стресса [25; 26]. Наше исследование показывает, что рецидивирующие эндометриоидные кисты имеют более агрессивную структурную единицу, способную избежать как минимум

двух механизмов, направленных на апоптоз клетки.

Настоящее исследование показывает возможность использования биомаркеров AXIN-1 и гаптоглобина в ранней диагностике рецидива, в период до возможной визуализации кист с помощью инструментальных методов диагностики – УЗИ органов малого таза. Второй важной находкой явилась связь окислительного стресса, выраженного через гаптоглобин, со стадиями эндометриоза яичников и тяжестью спаечного процесса соответственно.

Выводы

Полученные результаты отражают наличие у пациенток с эндометриоидными кистами яичников окислительного стресса и дефектов регуляции процессов апоптоза, приводящих к нарушениям тканевого гомеостаза и носящих системный характер.

В исследовании показана статистически достоверная связь биомаркеров AXIN-1 и гаптоглобина с эндометриоидными кистами яичников, а также обнаружена их предикторная роль в случаях рецидива эндометриом. Выявлены факторы риска рецидива эндометриоидных кист после операции. К числу этих факторов относятся более молодой возраст (28,5 (27,5–31,5) года), наличие дисменореи, двусторонние кисты яичников, размеры эндометриоидных кист, а также повышенные значения AXIN-1 и сниженные уровни гаптоглобина. Таким образом, результаты работы отражают перспективность использования AXIN-1 и гаптоглобина в создании индивидуального плана прогнозирования лечения и профилактики рецидива эндометриоидных кист яичников, что, в свою очередь, окажет положительное влияние на качество жизни и фертильность пациенток с эндометриоидными кистами яичников.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК /
REFERENCES**

1. Межлумова Н.А., Бобров М.Ю., Адамян Л.В. Биомаркеры эндометриоза: проблемы и возможности ранней диагностики рецидивов заболевания (обзор литературы). Проблемы репродукции 2018; 24 (6): 139–148. DOI: 10.17116/repro201824061139 / *Mezhlumova N.A., Bobrov M.Yu., Adamyan L.V.* Biomarkers of endometriosis: problems and possibilities of early diagnosis of relapses of the disease (literature review). *Problemy reprodukcii* 2018; 24 (6): 139–148. DOI: 10.17116/repro201824061139 (in Russian).
2. Баклыгина Е.А., Пчелинцев В.В., Маркин А.В. Эндометриоз передней брюшной стенки: серия клинических случаев. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2024; 32 (1): 93–102. DOI: 10.17816/PAVLOVJ109638 / *Baklygina E.A., Pchelintsev V.V., Markin A.V.* Anterior Abdominal Wall Endometriosis: A Series of Case Reports. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2024; 32 (1): 93–102. DOI: 10.17816/PAVLOVJ109638 (in Russian).
3. Beloshevski B., Shimsby-Kramer M., Yekutieli M., Levinsohn-Tavor O., Eisenberg N., Smorgick N. Delayed diagnosis and treatment of adolescents and young women with suspected endometriosis. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction* 2024; 53 (3): 102737. DOI: 10.1016/j.jogoh.2024.102737
4. Яковенко А.С., Мурашко К.Л., Беляковский В.Н., Яковенко Е.П. Эндометриоз пупочного кольца. Проблемы здоровья и экологии 2023; 20 (2): 141–145. DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-2-18 / *Yakovenko A.S., Murashko K.L., Belyakovsky V.N., Yakovenko E.P.* Endometriosis of the umbilical ring. *Health and Ecology Issues* 2023; 20 (2): 141–145. DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-2-18 (in Russian).
5. Mifsud J.M., Pellegrini L., Cozzolino M. Oocyte Cryopreservation in Women with Ovarian Endometriosis. *Journal of clinical medicine* 2023; 12 (21): 6767. DOI: 10.3390/jcm12216767
6. Younis J.S., Shapso N., Ben-Sira Y., Nelson S.M., Izbaki I. Endometrioma surgery—a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone. *American journal of obstetrics and gynecology* 2022; 226 (1): 33–51.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.06.102
7. Karadağ C., Yoldemir T., Demircan Karadağ S., Turgut A. The effects of endometrioma size and bilaterality on ovarian reserve. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2020; 40 (4): 531–536. DOI: 10.1080/01443615.2019.1633518
8. Tan Z., Gong X., Li Y., Hung S.W., Huang J., Wang C.C., Chung J.P.W. Impacts of endometrioma on ovarian aging from basic science to clinical management. *Frontiers in endocrinology* 2023; 13: 1073261. DOI: 10.3389/fendo.2022.1073261
9. Baraki D., Richards E.G., Falcone T. Treatment of endometriomas: Surgical approaches and the impact on ovarian reserve, recurrence, and spontaneous pregnancy. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology* 2024; 92: 102449. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102449
10. Del Forno S., Cofano M., Degli Esposti E., Manzara F., Lenzi J., Raimondo D., Arena A., Paradisi R., Casadio P., Seracchioli R. Long-Term Medical Therapy after Laparoscopic Excision of Ovarian Endometriomas: Can We Reduce and Predict the Risk of Recurrence? *Gynecologic and obstetric investigation* 2021; 86 (1–2): 170–176. DOI: 10.1159/000514310
11. Wacharachawana S., Phaliwong P., Prommas S., Smanchat B., Bhamaraprawatana K., Suwannarurk K. Recurrence Rate and Risk Factors for the Recurrence of Ovarian Endometrio-

sis after Laparoscopic Ovarian Cystectomy. *BioMed research international* 2021; 6679641. DOI: 10.1155/2021/6679641

12. *Dihm K., Ek M., Roth B., Ohlsson B.* Plasma AXIN1 expression exhibit negative correlations with inflammatory biomarkers and is associated with gastrointestinal symptoms in endometriosis. *Biomedical reports* 2020; 12 (5): 211–221. DOI: 10.3892/br.2020.1282

13. *Tang D., Kang R., Bergbe T.V., Vandenberghe P., Kroemer G.* The molecular machinery of regulated cell death. *Cell research* 2019; 29 (5): 347–364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5

14. *Li Y., He Y., Cheng W., Zhou Z., Ni Z., Yu C.* Double-edged roles of ferroptosis in endometriosis and endometriosis-related infertility. *Cell death discovery* 2023; 9 (1): 306. DOI: 10.1038/s41420-023-01606-8

15. *Stockwell B.R., Jiang X., Gu W.* Emerging Mechanisms and Disease Relevance of Ferroptosis. *Trends in cell biology* 2020; 30 (6): 478–490. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.02.009

16. *Li G., Lin Y., Zhang Y., Gu N., Yang B., Shan S., Liu N., Ouyang J., Yang Y., Sun F., Xu H.* Endometrial stromal cell ferroptosis promotes angiogenesis in endometriosis. *Cell death discovery* 2022; 8 (1): 29. DOI: 10.1038/s41420-022-00821-z

17. *Santulli P., Chouzenoux S., Fiorese M., Marcellin L., Lemarechal H., Millischer A.E., Batteux F., Borderie D., Chapron C.* Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased. *Human reproduction (Oxford, England)* 2015; 30 (1): 49–60. DOI: 10.1093/humrep/deu290

18. *Кудрявцева Е.Б., Геец А.В., Мангилева Я.А., Чижова А.В., Пацюк О.В.* Современные неинвазивные методы диагностики эндометриоза. *Уральский медицинский журнал* 2023; 22 (4): 140–147 / *Kudryavtseva E.V., Geets A.V., Mangileva Ya.A., Chizhova A.V., Patsyuk O.V.* Modern non-invasive diagnosis of endometriosis. *Ural Medical Journal* 2023;

22 (4): 140–147. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-4-140-147 (in Russian).

19. *Jiang D., Zhang X., Shi J., Tao D., Nie X.* Risk factors for ovarian endometrioma recurrence following surgical excision: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 304 (3): 589–598. DOI: 10.1007/s00404-021-06129-0

20. *Качалина Т.С., Богатова М.Е., Кузнецов С.С., Лазукин В.Ф.* Факторы риска рецидива эндометриозных кист яичников после хирургического лечения: ретроспективное когортное исследование. *Сеченовский вестник* 2020; 11 (4): 60–71 / *Kachalina T.S., Bogatova M.E., Kuznetsov S.S., Lazukin V.F.* Risk factors for recurrence of ovarian endometriomas after surgical treatment: retrospective cohort study. *Sechenov Medical Journal* 2020; 11 (4): 60–71. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.4.60-71 (in Russian).

21. *Ek M., Roth B., Engström G., Ohlsson B.* AXIN1 in Plasma or Serum Is a Potential New Biomarker for Endometriosis. *International journal of molecular sciences* 2019; 20 (1): 189. DOI: 10.3390/ijms20010189

22. *Ni C., Li D.* Ferroptosis and oxidative stress in endometriosis: A systematic review of the literature. *Medicine* 2024; 103 (11): e37421. DOI: 10.1097/MD.00000000000037421

23. *Dong X., Xu L., Wang S., Jiao X., Yan S., Huang Y., Yuan M., Wang G.* Endometrial stromal cell autophagy-dependent ferroptosis caused by iron overload in ovarian endometriosis is inhibited by the ATF4-xCT pathway. *Molecular human reproduction* 2023; 30 (1): gaad046. DOI: 10.1093/molehr/gaad046

24. *Zhang Y., Liu X., Deng M., Xu C., Zhang Y., Wu D., Tang F., Yang R., Miao J.* Ferroptosis induced by iron overload promotes fibrosis in ovarian endometriosis and is related to subpopulations of endometrial stromal cells. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13: 930614. DOI: 10.3389/fphar.2022.930614. PMID: 36120348; PMCID: PMC9478936.

25. Scutiero G., Iannone P., Bernardi G., Bonaccorsi G., Spadaro S., Volta C.A., Greco P., Nappi L. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017; 2017: 7265238. DOI: 10.1155/2017/7265238

26. Ng S.W., Norwitz S.G., Taylor H.S., Norwitz E.R. Endometriosis: The Role of Iron Overload and Ferroptosis. *Reproductive Sciences* 2020; 27: 1383–1390. DOI: 10.1007/s43032-020-00164-z

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Киселев М.А. — концепция и дизайн исследования, статистический анализ, анализ и интерпретация данных, написание текста.

Репина Н.Б. — концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания работы, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Никифоров А.А., Никифорова Л.В. — лабораторная диагностика.

Дмитриева М.Н. — статистический анализ, анализ и интерпретация данных.

Киселев А.М. — статистический анализ, анализ и интерпретация данных.

Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Поступила: 22.08.2024

Одобрена: 27.09.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Эндометриоидные кисты яичников: факторы риска рецидива / М.А. Киселев, Н.Б. Репина, А.А. Никифоров, Л.В. Никифорова, М.Н. Дмитриева, А.М. Киселев // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 56–67. DOI: 10.17816/pmj41656-67

Please cite this article in English as: Kiselev M.A., Repina N.B., Nikiforov A.A., Nikiforova L.V., Dmitrieva M.N., Kiselev A.M. Endometrioid ovarian cysts: risk factors for recurrence. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 56-67. DOI: 10.17816/pmj41656-67

Научный обзор

УДК 616.314.4-08-07: 616.314.21/22-008.1

DOI: 10.17816/pmj41668-75

ИЗМЕНЕНИЕ РАЗМЕРОВ ЗУБНЫХ ДУГ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ РЕТЕНЦИОННОГО ПЕРИОДА ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АНОМАЛИЯМИ ПОЛОЖЕНИЯ КЛЫКОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Д.А. Русанова, П.В. Ишмурзин*

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация*

CHANGES IN THE SIZE OF DENTAL ARCHES IN DIFFERENT VARIANTS OF THE COURSE OF THE RETENTION PERIOD OF TREATMENT IN PATIENTS WITH ANOMALIES IN THE MAXILLARY CANINES POSITION

D.A. Rusanova, P.V. Ishmurzin*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить изменения размеров зубных дуг у пациентов с аномалиями положения клыков верхней челюсти в отдаленные сроки наблюдения при различных вариантах течения ретенционного периода.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное клинико-инструментальное исследование с элементами ретроспективного анализа. В исследование вошли 69 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $24,1 \pm 0,9$ года), завершившие активный период ортодонтического лечения. Продолжительность наблюдения пациентов в ретенционном периоде составила от 2 до 8 лет (средняя продолжительность $3,57 \pm 0,24$ года).

В зависимости от течения ретенционного периода пациенты были поделены на группы: 1-я группа – с неблагоприятным течением (имеющие рецидив зубочелюстной аномалии): 22 человека (9 мужчин и 13 женщин), средний возраст $23,8 \pm 3,4$ года; 2-я группа – с благоприятным течением (имеющие клинически стабильный результат лечения): 47 человек (19 мужчин и 28 женщин), средний возраст $22,6 \pm 1,9$ года.

Результаты. В отдаленные сроки наблюдения у пациентов обеих групп в период ретенции определен общий паттерн геометрических изменений зубных рядов, с разной степенью выраженности. Наиболее выра-

© Русанова Д.А., Ишмурзин П.В., 2024

тел. +7 922 648 71 55

e-mail: rurusanovs@gmail.com

[Русанова Д.А. (*контактное лицо) – аспирант кафедры детской стоматологии и ортодонтии, ORCID: 0000-0002-1321-4871; Ишмурзин П.В. – доктор медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии и ортодонтии, ORCID: 0000-0003-2344-1266].

© Rusanova D.A., Ishmurzin P.V., 2024

tel. +7 922 648 71 55

e-mail: rurusanovs@gmail.com

[Rusanova D. A. (*contact person) – Postgraduate Student of the Department of Childhood Dentistry and Orthodontics, ORCID ID 0000-0002-1321-4871; Ishmurzin P. V. – DSc (Medicine), Associate Professor of the Department of Childhood Dentistry and Orthodontics, ORCID ID 0000-0003-2344-1266].

жена редукция трансверзальных размеров зубных дуг в области верхних клыков ($-1,38 \pm 0,27$ мм в 1-й группе, $-0,30 \pm 0,20$ мм во 2-й группе) и верхних премоляров ($-3,25 \pm 0,52$ мм в 1-й группе, $-1,27 \pm 0,12$ мм во 2-й группе). Увеличение длины фронтальных отделов зубных дуг у лиц с явлениями «истинного рецидива» составило на верхней челюсти $0,95 \pm 0,32$ мм, на нижней – $0,50 \pm 0,19$ мм, у лиц с «рецидивоподобным перемещением» зубов $2,44 \pm 0,16$ мм на верхней и $1,53 \pm 0,24$ мм на нижней челюстях, у лиц со стабильным результатом лечения $0,66 \pm 0,25$ на верхней челюсти, $0,51 \pm 0,19$ мм на нижней, что свидетельствует о взаимоуравновешенном изменении трансверзальных и сагиттальных параметров.

Выводы. В отдаленные сроки наблюдения (два года от начала ретенционного периода ортодонтического лечения и позже) у пациентов с аномалиями положения клыков верхней челюсти определяется изменение метрических параметров зубных рядов, что обуславливает рекуррентное изменение их формы в боковых отделах. При этом конечные значения абсолютных приростов трансверзальных параметров как в случае стабильного результата ортодонтического лечения, так и при наличии рецидива аномалии практически не имеют различий.

Ключевые слова. Аномалии положения отдельных зубов, рецидив аномалии, период ретенции.

Objective. To assess the changes in the size of dental arches in different variants of the course of the retention period in patients with anomalies in the position of the maxillary canines in a long-term follow-up.

Materials and methods. An open prospective clinical and instrumental study with elements of retrospective analysis was conducted. The study included 69 patients aged 18 to 45 (median age $24,1 \pm 0,9$ years) in the retention period of orthodontic treatment for anomalies in the position of the maxillary canines. The duration of patients' observation was from 2 to 8 years (median duration $3,57 \pm 0,24$ years).

The patients were divided into groups depending on the course of the retention period. Group 1 contained patients with an unfavorable course (having a relapse of the dentoalveolar anomaly): 22 people (9 males and 13 females), average age $23,8 \pm 3,4$ years; group 2 included patients with a favorable course (having a clinically stable result of treatment): 47 people (19 males and 28 females), average age $22,6 \pm 1,9$ years.

Results. At a long-term follow-up in the retention period a common pattern of geometric changes in the dentition with various degrees of severity, was revealed in patients of both groups. The most pronounced reduction of the transverse dimensions of the dental arches was in the area of the maxillary canines ($-1,38 \pm 0,27$ mm in group 1, $-0,30 \pm 0,20$ mm in group 2) and upper premolars ($-3,25 \pm 0,52$ mm in group 1, $-1,27 \pm 0,12$ mm in group 2). The increase in the length of the anterior sections of the dental arches in individuals with the phenomena of "true relapse" was $0,95 \pm 0,32$ mm on the upper jaw, $0,50 \pm 0,19$ mm on the lower jaw, in individuals with "relapse-like movement" of teeth – $2,44 \pm 0,16$ mm on the upper jaw and $1,53 \pm 0,24$ mm on the lower jaw, in patients with a stable treatment result – $0,66 \pm 0,25$ on the upper jaw, $0,51 \pm 0,19$ mm on the lower jaw, which indicates a mutually balanced change in the transverse and sagittal parameters.

Conclusions. In the long-term observation period (2 or more years from the beginning of the retention period of orthodontic treatment), a change in the metric parameters of the dental arches is revealed in patients with anomalies in the position of the maxillary canines, which causes a recurrent change in their shape in the lateral parts. At the same time, the final values of absolute increase of transverse parameters both in case of a stable result of orthodontic treatment and with a relapse of the anomaly practically have no differences.

Keywords. Anomalies in the position of individual teeth, recurrence of the anomaly, retention period.

ВВЕДЕНИЕ

По данным эпидемиологических наблюдений отечественных и зарубежных авторов у пациентов с завершённым ростом скелета челюстно-лицевой области частота аномалий положения зубов и смыкания зубных рядов в различных социальных группах варьируется

от 25 до 89 % [1; 2]. Аномалии положения клыков верхней челюсти у пациентов в период постоянного прикуса встречаются с приблизительной частотой 31,7 %, что в среднем составляет одну треть от общего числа зубочелюстных аномалий, и приводят к следующим морфофункциональным изменениям орофациального комплекса: изменение фор-

мы зубных дуг, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, изменение профиля мягких тканей лица и др. [3; 4].

Целью ортодонтического лечения является нормализация окклюзионных взаимоотношений, формы и размеров зубных дуг. Для решения поставленных задач у пациентов молодого возраста с аномалиями положения клыков верхней челюсти отечественными и зарубежными авторами предложен широкий спектр методов лечения [5; 6]. Несмотря на многообразие ортодонтических, ортопедических и комбинированных техник лечения, не во всех клинических случаях представляется возможным достичь удовлетворительного клинического результата [7].

Неблагоприятный исход лечения у пациентов с аномалиями положения клыков верхней челюсти в период постоянного прикуса определяется не только эстетическими, рентгенологическими и функциональными признаками. Одним из ключевых факторов, определяющих несостоятельность ортодонтического лечения, принято считать отсутствие долгосрочной стабильности результата в период ретенции, или рецидив зубочелюстной аномалии [8; 9].

Цель исследования – оценить изменения размеров зубных дуг у пациентов с аномалиями положения клыков верхней челюсти в отдаленные сроки наблюдения при различных вариантах течения ретенционного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое проспективное клинико-инструментальное исследование с элементами ретроспективного анализа. В исследование вошли 69 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $24,1 \pm 0,9$ года), завершившие активный период ортодонтического лечения. Продолжительность наблюдения пациентов в ретенционном пе-

риоде составила от 2 до 8 лет (средняя продолжительность $3,57 \pm 0,24$ года).

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 18 до 45 лет (т.е. группа лиц молодого возраста); завершённый активный период ортодонтического лечения, аномалии положения коронок клыков верхней челюсти в анамнезе (супра-, вестибулоположение, тортоаномалия, ретенция с вестибулярным положением клыка); срок наблюдения в ретенционном периоде два года и более; состоятельность несъемных проволочных ретейнеров на обеих зубных дугах; наличие полного комплекта медицинской документации и информированного согласия на включение пациента в исследование.

Критерии невключения в исследование: периоды молочного и смешанного прикуса; возраст пациента старше 45 лет или младше 18 лет; прерванный активный период ортодонтического лечения; иные зубочелюстные аномалии в анамнезе (например, нёбное положение клыка/клыков верхней челюсти, ретенция с нёбной локализацией зуба и др.); деструктивные изменения или дебондинг несъемного ортодонтического ретейнера в течение первых двух лет ретенционного периода более трех раз; неполный комплект медицинской документации и/или отказ пациента от участия в исследовании.

В отдаленные сроки наблюдения ретенционного периода ортодонтического лечения у ряда пациентов определялось клинически значимое негативное перемещение зубов и их групп. Согласно этому можно выделить два варианта течения ретенционного периода:

– благоприятный – результаты ортодонтического лечения стабильны и функционально удовлетворительные. При этом перемещение зубов может отсутствовать, может быть незначительным и клинически неопределяемым;

– неблагоприятный – определяется рецидив аномалий положения клыков верхней

челюсти («истинный рецидив») или «рецидивоподобное перемещение» других зубов или их групп, приводящее к нарушению окклюзии зубных рядов.

В зависимости от варианта течения ретенционного периода пациенты были разделены на группы:

– 1-я группа – лица с неблагоприятным течением ретенционного периода ($n = 22$: 9 мужчин и 13 женщин), средний возраст лиц в группе был равен $23,8 \pm 3,4$ года;

– 2-я группа – лица, с благоприятным течением ретенционного периода ($n = 47$: 19 мужчин и 28 женщин), средний возраст лиц в группе – $22,6 \pm 1,9$ года.

Анализ биометрических изменений проведен на основании измерений трансверзальных и сагиттальных размеров зубных дуг в области соответствующих маркерных точек на контрольно-диагностических моделях челюстей пациентов до и после ортодонтического лечения и после двух лет от начала ретенционного периода.

Для всех показателей рассчитаны величины изменений до и после ортодонтического лечения и в отдаленные сроки наблюдения в ретенционном периоде (Δ).

Формирование базы данных и их обработка проводились с использованием программ Microsoft Office (Microsoft Corp., USA), Microsoft Excel, пакета Stata/MPv.13.0 for Windows (Stata Corp. LP, USA) и онлайн-калькулятора medstatistic.ru. Исходные количественные данные обеих групп имели нормальное распределение согласно критерия Колмогорова-Смирнова. Для количественных признаков вычислялись среднее арифметическое значение (M), стандартная ошибка среднего (m). Для оценки достоверности различий использовали F -критерий Фишера. В качестве пограничного уровня статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах наблюдения морфометрические изменения зубных дуг в процессе ортодонтического лечения выражались в расширении зубных рядов, наиболее выраженном в области премоляров и удлинении зубных дуг, наиболее выраженном на верхней челюсти. Значимые изменения трансверзальных размеров в области верхних клыков отсутствовали (табл. 1). Необходимо отметить, что, несмотря на единый «геометрический тренд», степень трансформации зубных рядов между группами отличалась. Достоверные различия определены в отношении величины расширения в области первых премоляров верхней челюсти ($5,00 \pm 0,52$ мм в 1-й группе, $3,20 \pm 0,37$ мм во 2-й группе), клыков верхней ($2,12 \pm 0,35$ мм в 1-й группе, $0,88 \pm 0,38$ мм во 2-й группе) и нижней челюстей ($0,60 \pm 0,36$ мм в 1-й группе и $1,59 \pm 0,40$ мм во 2-й группе), величины удлинения фронтального отдела верхней ($2,45 \pm 0,49$ мм в 1-й группе и $1,24 \pm 0,37$ мм во 2-й группе) и нижней ($1,70 \pm 0,39$ мм в 1-й группе и $0,61 \pm 0,30$ мм во 2-й группе) зубных дуг. Также достоверные различия выявлены в разности длин зубных дуг (в 1-й группе $1,58 \pm 0,16$ мм, во 2-й – $2,22 \pm 0,24$ мм).

В отдаленные сроки наблюдения в ретенционном периоде «истинный рецидив», заключающийся в частичном возврате клыков верхней челюсти в первоначальное положение, определен в 21,2 % случаев ($n = 15$). «Рецидивоподобное перемещение» зубов, заключающееся в самопроизвольном перемещении других зубов и изменении смыкания зубных рядов, выявлено у 28,9 % пациентов ($n = 20$). Изолированно «истинный рецидив» зафиксирован в 2 случаях (2,9 %), изолированно «рецидивоподобное перемещение» зубов – в 7 случаях (10,1 %), в остальных случаях самопроизвольное перемещение клыков сочеталось с изменением положения остальных зубов, формированием аномалий зубных рядов и окклюзии.

Таблица 1

Изменение параметров зубов и зубных дуг в процессе ортодонтического лечения у пациентов с аномалиями клыков верхней челюсти

Оцениваемый параметр, мм	1-я группа, $n = 22$	2-я группа, $n = 47$
$\Delta 1,3-2,3$	$2,12 \pm 0,35$	$0,88 \pm 0,38^*$
$\Delta 1,4-2,4$	$5,00 \pm 0,52$	$3,20 \pm 0,37^*$
$\Delta 1,6-2,6$	$2,14 \pm 0,56$	$1,81 \pm 0,26$
$\Delta 3,3-4,3$	$0,60 \pm 0,36$	$1,59 \pm 0,40^*$
$\Delta 3,4-4,4$	$2,45 \pm 0,36$	$2,25 \pm 0,32$
$\Delta 3,6-4,6$	$1,98 \pm 0,52$	$1,51 \pm 0,43$
Δl	$2,45 \pm 0,49$	$1,24 \pm 0,37^*$
$\Delta l'$	$1,70 \pm 0,39$	$0,61 \pm 0,30^*$
$l - l'$	$1,58 \pm 0,16$	$2,22 \pm 0,24^*$

Примечание: * – достоверное различие между показателями в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$).

Таблица 2

Изменение трансверсальных параметров зубных дуг в ретенционном периоде ортодонтического лечения у пациентов с аномалиями клыков верхней челюсти в отдаленные сроки наблюдения

Оцениваемый параметр, мм	1-я группа, $n = 22$	2-я группа, $n = 47$
$\Delta 1,3-2,3$	$-1,38 \pm 0,27$	$-0,30 \pm 0,20^*$
$\Delta 1,4-2,4$	$-3,25 \pm 0,52$	$-1,27 \pm 0,12^*$
$\Delta 1,6-2,6$	$-1,50 \pm 0,74$	$-0,83 \pm 0,15$
$\Delta 3,3-4,3$	$0,29 \pm 0,78$	$-0,85 \pm 0,14$
$\Delta 3,4-4,4$	$-1,12 \pm 0,48$	$-0,89 \pm 0,16$
$\Delta 3,6-4,6$	$-0,82 \pm 0,43$	$-0,55 \pm 0,44$

Примечание: * – достоверное различие между показателями в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$).

У пациентов 1-й и 2-й групп наблюдения в ретенционном периоде ортодонтического лечения зафиксированы редуцированные изменения трансверсальных размеров зубных дуг в области клыков верхней челюсти, а также премоляров и моляров обеих

челюстей (табл. 2). Несмотря на общий морфогеометрический паттерн изменений зубных рядов, определено достоверное различие величин биометрических показателей у пациентов в каждой группе наблюдения.

Так, у пациентов с признаками рецидива аномалии величина редукции трансверсальных размеров зубных дуг больше в области верхних клыков ($-1,38 \pm 0,27$ мм в 1-й группе, $-0,30 \pm 0,20$ мм во 2-й группе) и верхних премоляров ($-3,25 \pm 0,52$ мм в 1-й группе, $-1,27 \pm 0,12$ мм во 2-й группе). Необходимо отметить, что у пациентов 1-й группы в отдаленные сроки наблюдения практически отсутствуют признаки сужения зубной дуги в области клыков нижней челюсти ($0,29 \pm 0,78$ мм в 1-й группе, $-0,85 \pm 0,14$ мм во 2-й группе).

Рисунок демонстрирует, что при рекуррентном изменении формы зубных дуг в боковых отделах конечные значения абсолютных приростов трансверсальных параметров в 1-й и 2-й группах наблюдения в отдаленные сроки наблюдения практически не имеют различий.

Анализ изменений сагиттальных параметров зубных рядов в ретенционном периоде в отдаленные сроки наблюдения у пациентов с аномалиями положения клыков верхней челюсти выявил типичную реакцию формы зубного ряда на уменьшение трансверсальных параметров в виде удлинения фронтального отдела. Данное явление определено в обеих группах наблюдения (табл. 3).

У пациентов с рецидивом аномалии степень увеличения длин фронтальных отделов зубных рядов коррелировала преимущественно с формой рецидива. При «истинном рецидиве» прирост длины верхнего зубного ряда составил $0,95 \pm 0,32$ мм, нижнего – $0,50 \pm 0,19$ мм, что свидетельствует о том, что уменьшение трансверсальных размеров зубных дуг было уравновешено негативным изменением положения клыков

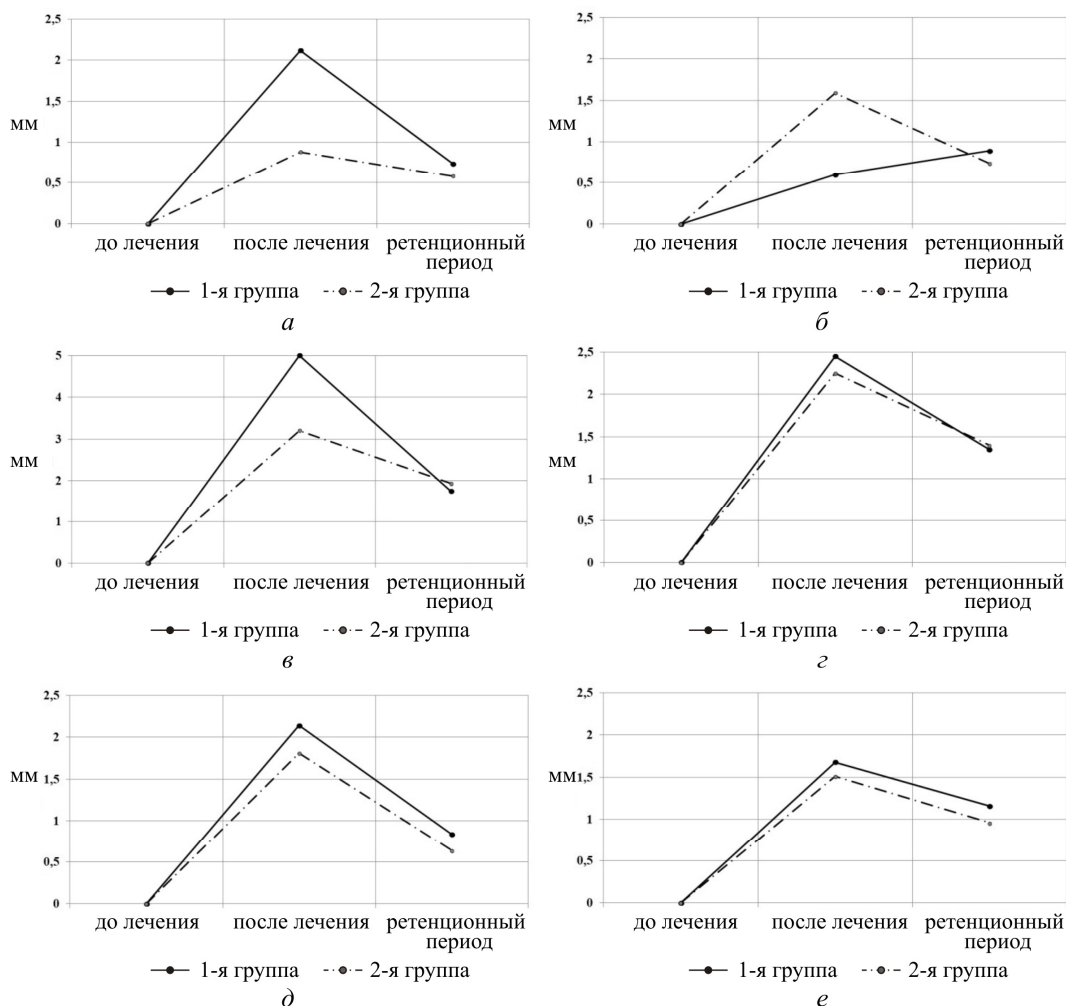


Рис. Типичные осцилляции трансверсальных параметров зубных дуг в ретенционном периоде ортодонтического лечения пациентов с аномалиями клыков верхней челюсти:
а – $\Delta 1,3-2,3$; б – $\Delta 3,3-4,3$; в – $\Delta 1,4-2,4$; г – $\Delta 3,4-4,4$; д – $\Delta 1,6-2,6$; е – $\Delta 3,6-4,6$

Таблица 3

Изменение сагиттальных параметров зубных дуг в ретенционном периоде ортодонтического лечения у пациентов с аномалиями клыков верхней челюсти в отдаленные сроки наблюдения

Оцениваемый параметр, мм	1-я группа, $n = 22$		2-я группа, $n = 47$
	истинный рецидив, $n = 15$	рецидивоподобное перемещение, $n = 20$	
Δl	$0,95 \pm 0,32$	$2,44 \pm 0,16$	$0,66 \pm 0,25$
$\Delta l'$	$0,50 \pm 0,19$	$1,53 \pm 0,24$	$0,51 \pm 0,19$
$l - l'$	$1,50 \pm 0,24$	$0,68 \pm 0,36$	$2,05 \pm 0,21^*$

Примечание: * – достоверное различие между показателями в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$).

верхней челюсти (ротация, смещение в вертикальной и/или сагиттальной плоскостях). На фоне изменений положения других зубов (т.е. резцов и премоляров) при «рецедивоподобном перемещении» позиция верхних клыков остается практически неизменной, и определяется увеличение длины верхнего зубного ряда на $2,44 \pm 0,16$ мм, нижнего – на $1,53 \pm 0,24$ мм. Это свидетельствует, что компенсация дефицита пространства происходит в основном за счет увеличения протрузии резцов, что приводит уменьшению диспропорции длин фронтальных отделов (до 0,7 мм) и нарушению смыкания резцов.

У лиц со стабильным результатом ортодонтического лечения редукция трансверзальных размеров зубной дуги составила в зависимости от топографии от $0,30 \pm 0,20$ до $1,27 \pm 0,12$ мм, что привело к приросту длины фронтального отдела верхнего зубного ряда $0,66 \pm 0,25$ мм, нижнего – $0,51 \pm 0,19$ мм. Физиологическое значение разности длин фронтальных отделов зубных дуг было стабильно и составило $2,05 \pm 0,21$ мм. Таким образом, определяемые изменения трансверзальных и сагиттальных размеров зубных дуг в пределах индивидуально допустимых интервалов обусловили постоянство клинической картины и стабильность результата ортодонтического лечения.

Выводы

В отдаленные сроки наблюдения (два года от начала ретенционного периода ортодонтического лечения и позже) у пациентов с аномалиями положения клыков верхней челюсти определяется изменение метрических параметров зубных рядов, что обуславливает рекуррентное изменение их формы в боковых отделах. При этом конечные значения абсолютных приростов трансверзальных параметров как в случае стабильного результата ортодонтического лечения,

так и при наличии рецидива аномалии практически не имеют различий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Proffit W.R., Fields Jr. H.W., Sarver D.M. Contemporary Orthodontics. 5th ed. Elsevier 2012; 617.
2. Бронников В.А., Залазаева Е.А. Перинатальные факторы риска у детей с церебральными параличами, имеющих речевые и зубочелюстные нарушения. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии 2013; 1: 55–62 / Bronnikov V.A., Zalazaeva E.A. Perinatal risk factors in children with cerebral palsy, speech and dental disorders. Vestnik nevrologii, psihiatrii i nejrohirurgii 2013; 1: 55–62 (in Russian).
3. Nanda R. Esthetics and biomechanics in orthodontics. Oxford University Press in the UK: CRC Press 2015; 612.
4. Ишмурзин П.В., Данилова М.А. Функциональные нарушения у пациентов с трансверзальными аномалиями окклюзии. Ортодонтия 2004; 3–4: 47–51 / Ishmurzin P.V., Danilova M.A. Functional disorders in patients with transversal occlusion abnormalities. Ortodontiya 2004; 3–4: 47–51 (in Russian).
5. Асташина Н.Б., Анциферов В.Н., Рогожников Г.И., Каченюк М.Н., Казаков С.В., Мартюшева М.В. Перспективы использования наноматериалов и высоких технологий в ортопедической стоматологии. Часть 1. Стоматология 2014; 1 (93): 37–39 / Astashina N.B., Antsiferov V.N., Rogozhnikov G.I., Kachenjuk M.N., Kazakov S.V., Martiusheva M.V. Prospects for the use of nanomaterials and high technology in dentistry. Part 1. Stomatology 2014; 93 (1): 37–39 (in Russian).
6. Данилова М.А., Халова Ю.С., Ишмурзин П.В. Принципы и методы лечения пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов. Ортодонтия 2019; 4 (88): 41–50 /

Danilova M.A., Khalova Yu.S., Ishmurzin P.V. Treatment approaches to patients with distal occlusion. *Ortodontiya* 2019; 4 (88): 41–50 (in Russian).

7. Данилова М.А., Бронников В.А., Залазаева Е.А. Современные подходы к реабилитации детей со сложными двигательными и речевыми дефектами с позиций международной классификации функционирования. *Стоматология* 2018; 97 (6–2): 80 / Danilova M.A., Bronnikov V.A., Zalazayeva E.A. Modern approaches to the rehabilitation of children with complex motor and speech defects from the standpoint of the international classification of functioning. *Stomatology* 2018; 6–2 (97): 80 (in Russian).

8. Burstone C.J. The biomechanical foundation of clinical orthodontics. Quintessence Publishing 2015; 580.

9. Littelwood S.J., Millett D.T., Doubleday B. Orthodontic retention: a systematic review. *J Orthod.* 2006; 33 (3): 205–212.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 06.09.2024

Одобрена: 07.11.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Русанова, Д.А. Изменение размеров зубных дуг при различных вариантах течения ретенционного периода лечения у пациентов с аномалиями положения клыков верхней челюсти / Д.А. Русанова, П.В. Ишмурзин // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 68–75. DOI: 10.17816/pmj41668-75

Please cite this article in English as: Rusanova D.A., Ishmurzin P.V. Changes in the size of dental arches in different variants of the course of the retention period of treatment in patients with anomalies in the maxillary canines position. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 68–75. DOI: 10.17816/pmj41668-75

Научная статья

УДК 616.441-089.875

DOI: 10.17816/pmj41676-82

ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ПИЩЕВОДА ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ

А.С. Жирнова, О.М. Абрамзон, С.Н. Лященко*

Оренбургский государственный медицинский университет, Российская Федерация

TOPOGRAPHIC ANATOMY OF THE ESOPHAGUS AFTER THYROIDECTOMY

A.S. Zhirnova, O.M. Abramzon, S.N. Lyashchenko*

Orenburg State Medical University, Russian Federation

Цель. Описать топографическую анатомию пищевода после тиреоидэктомии.

Материалы и методы. Изучены данные до- и послеоперационной магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи у 61 пациента, оперированного по поводу многоузлового коллоидного зоба, аутоиммунного тиреоидита, диффузно-токсического зоба с объемом щитовидной железы более 100 см³. Всем была выполнена тиреоидэктомия. На томограммах до оперативного вмешательства, через два, шесть и двенадцать месяцев после него оценивали топографию пищевода в трех плоскостях: аксиальной, фронтальной и сагиттальной. Измеряли количественно поперечную, переднезаднюю и угловую диспозиции пищевода. Смещение оценивали относительно горизонтальной и вертикальной линий, проведенных через середину тела и передний край шейного позвонка. Скелетотопически срез привязывали к шестому, седьмому шейному и первому грудному позвонкам. Числовые показатели, полученные при измерениях, анализировали в динамике. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты. Просвет пищевода в послеоперационном периоде увеличивался в переднезаднем направлении и смещался к левой боковой стенке трахеи. Орган приобретал шаровидную форму. В 73 % случаев пищевод через 12 месяцев после тиреоидэктомии располагался параллельно трахее.

Выводы. В течение года после тиреоидэктомии происходят изменения формы, диаметра шейного отдела пищевода и его топография. Через 12 месяцев после удаления щитовидной железы увеличивается переднезадний размер пищевода в шесть раз, по сравнению с дооперационным, происходит его

© Жирнова А.С., Абрамзон О.М., Лященко С.Н., 2024

тел. +7 922 855 62 24

e-mail: oringirl@mail.ru

[Жирнова А.С. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии; Абрамзон О.М. – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии; Лященко С.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии им. С.С. Михайлова].

© Zhirnova A.S., Abramzon O.M., Lyashchenko S.N., 2024

tel. +7 922 855 62 24

e-mail: oringirl@mail.ru

[Zhirnova A.S. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of General Surgery; Abramzon O.M. – DSc (Medicine), Professor of the Department of General Surgery; Lyashchenko S.N. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy].

смещение к левой боковой стенке трахеи относительно вертикальной оси на 2,12 см. Полученные результаты могут быть полезны при повторных хирургических вмешательствах в этой области.

Ключевые слова. Щитовидная железа, тиреоидэктомия, магнитно-резонансная томография, пищевод, топография.

Objective. To describe the topographic anatomy of the esophagus after thyroidectomy.

Materials and methods. The data of pre- and postoperative magnetic resonance imaging of the soft tissues of the neck were studied in 61 patients operated on for multinodular colloid goiter, autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter with a thyroid volume of more than 100 cm³. All the patients underwent thyroidectomy. On tomograms before the surgery, two, six and twelve months after it, the topography of the esophagus was assessed in three planes: axial, frontal and sagittal. Transverse, antero-posterior and angular disposition of the esophagus were measured quantitatively. The displacement was estimated relative to the horizontal and vertical lines drawn through the middle of the body and the anterior edge of the cervical vertebra. Skeletotopically, the section was referred to the sixth, seventh cervical vertebrae and the first thoracic one. The numerical indicators obtained during the measurements were analyzed dynamically. Statistical analysis was performed using the Statistica 6.0 program.

Results. The lumen of the esophagus in the postoperative period increased in the antero-posterior direction and shifted to the left lateral wall of the trachea. The organ took a spherical shape. In 73% of cases, the esophagus was parallel to the trachea 12 months after thyroidectomy.

Conclusion. Within a year after thyroidectomy, changes in the shape, diameter and topography of the cervical part of the esophagus occur. 12 months after thyroid removal, the anteroposterior size of the esophagus becomes six times larger in comparison with the preoperative one, it shifts to the left lateral wall of the trachea by 2.12 cm relative to the vertical axis. The results obtained can be useful for repeated surgical interventions in this area.

Keywords. Thyroid gland, thyroidectomy, magnetic resonance imaging, esophagus, topography.

ВВЕДЕНИЕ

Одно из важнейших направлений анатомических исследований связано с внедрением в клиническую практику таких методов прижизненной визуализации, как ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томографии [1–4]. Они позволяют изучать прижизненную анатомию органов и полостей до и после хирургических вмешательств при различных заболеваниях [5]. На сегодняшний день накоплены сведения о топографо-анатомических изменениях, происходящих после хирургических операций на органах грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства [6; 7].

В работе И.И. Кагана, М.Н. Васюкова (2021) описаны анатомические изменения до и после пульмонэктомии, обоснованы топографо-анатомические закономерности постпневмонэктомических изменений в грудной полости [8]. П.В. Самойлов (2015) представил данные о топографии и анато-

мии средостения после операции Льюиса. Для этого была проведена компьютерная томография грудной клетки 115 человек без патологии органов пищеварения и 40 пациентов, у которых был диагностирован рак грудного отдела пищевода. Выявлено, что в послеоперационном периоде увеличивается поперечный размер заднего средостения и происходит смещение его вправо. При этом расширяется пищевод, смещается трахея, левый главный бронх, аорта и сердце [9].

Изучение анатомии средостения в норме и при раке грудного отдела пищевода проводил также А.Е. Рыков. В исследовании представлены индивидуальные, половые, возрастные изменения антропометрических параметров средостения и его органов. Так, размерные параметры пищевода у мужчин больше, расположение его латеральнее, дальше от грудины и позвоночника. У людей с брахиморфной грудной клеткой размеры пищевода больше, чем у людей с долихоморфной. С возрастом нижний отдел пище-

вода расширяется. При раке грудного отдела пищевода автор описывает смещение сердца кпереди и влево, трахеи и левого главного бронха кпереди, нисходящего отдела грудной аорты влево и кзади [10].

Топографию забрюшинного пространства после нефрэктомии изучали С.В. Чемезов и Ю.В. Мони́на (2014). Оказалось, что при отсутствии почки справа в остаточное пространство перемещается правая доля печени, восходящая ободочная кишка, головка поджелудочной железы. После левосторонней нефрэктомии происходит смещение нисходящей ободочной кишки, поджелудочной железы, селезенки. Отмечено, что, помимо положения, меняются размеры и форма органов [11].

Анализ литературы показал, что если после операций на легких, грудном отделе пищевода, почке существует клинико-анатомическая база данных, то для патологии щитовидной железы и радикальных операций в области шеи сведений в публикациях нет. Подобные исследования могут быть интересными, так как анатомические факторы фиксации и стабилизации органов шеи отличаются от изученных локализаций ввиду отсутствия стенок и внутриполостного давления. Кроме того, оценка до- и послеоперационных изменений необходима для совершенствования хирургической техники при повторных операциях на щитовидной железе.

Цель исследования – описать топографическую анатомию пищевода до и после тиреоидэктомии по результатам магнитно-резонансной томографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены данные до- и послеоперационной магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи у 61 пациента. Среди них было 8 мужчин и 53 женщины в возрасте от 37 до 75 лет. В исследование включены па-

циенты, у которых диагностирован многоузловой коллоидный или диффузно-узловой токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит. Увеличение органа было обусловлено равномерным поражением обеих долей в пределах границ шеи. Объем щитовидной железы по результатам ультразвукового исследования был более 100 см³. Жалобы на дисфагию предъявляли 11 % пациентов. Остальные обратились за медицинской помощью в связи с изменением конфигурации шеи. Всем пациентам была выполнена тиреоидэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Исследования проводились после получения информированного согласия пациента.

На томограммах, выполненных до оперативного вмешательства, через два, шесть и двенадцать месяцев после тиреоидэктомии, оценивали топографию пищевода в трех плоскостях: аксиальной, фронтальной и сагиттальной. Измеряли количественные параметры органа, его поперечную, переднезаднюю и угловую диспозиции. Смещение оценивали относительно горизонтальной и вертикальной линий, проведенных через середину тела и передний край шейного позвонка. Скелетотопически срез привязывали к шестому, седьмому шейному и первому грудному позвонкам. При необходимости вводили дополнительные уровни. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении дооперационных магнитно-резонансных томограмм мягких тканей шеи топография шейного отдела пищевода соответствовала классическим представлениям о хирургической анатомии органа. Несмотря на значительный объем щитовидной железы, смещения и сдавления пищевода не обнаружено (рис. 1).



Рис. 1. Пациент К, 44 года. Диагноз: многоузловой коллоидный зоб, эутиреоз. Объем щитовидной железы 173 см³. Смещение и сдавление пищевода отсутствует

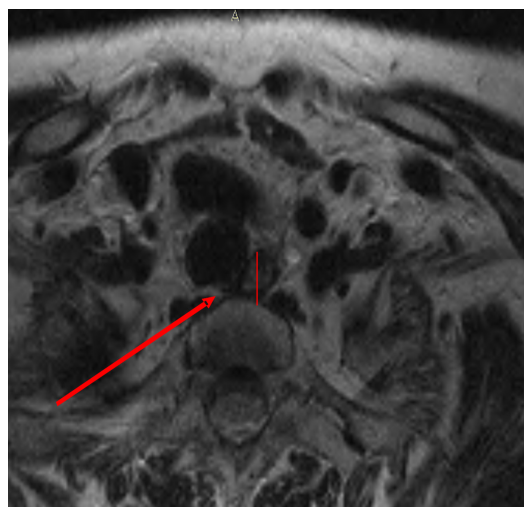


Рис. 2. Пациент К, 44 года. Диагноз: многоузловой коллоидный зоб, эутиреоз. Объем щитовидной железы 173 см³. Состояние через 12 месяцев после тиреоидэктомии. Расположение пищевода у левой боковой стенки трахеи. Увеличение переднезаднего размера пищевода

Оценка томографических срезов через 12 месяцев после хирургического вмешательства позволила определить изменение формы просвета пищевода за счет увеличе-

ния его переднезаднего размера и перемещение органа к левой боковой стенке трахеи (рис. 2).

Просвет пищевода в послеоперационном периоде увеличивался в переднезаднем направлении. Дооперационная медиана этого параметра составляла 0,37 см. Через два месяца после тиреоидэктомии он также соответствовал дооперационным значениям. Однако через шесть месяцев после хирургического вмешательства наблюдали его увеличение в среднем на 1,3 см. Через шесть месяцев медиана переднезаднего размера органа увеличилась в 4 раза, через 12 месяцев – в 6 раз, что достоверно превышает дооперационные значения (Т-критерий Вилкоксона, $p \leq 0,01$). Орган приобрел шаровидную форму (табл. 1).

Одновременно с расширением пищевода происходило его смещение к левой боковой стенке трахеи. До операции медиана смещения относительно вертикальной оси составляла 0,32 см. Через два месяца после операции она возросла до 0,41 см, через шесть месяцев – до 1,1 см, а через 12 месяцев – до 2,12 см. Смещение пищевода по горизонтальной оси влево наблюдали со второго месяца послеоперационного периода, и в 73 % случаев пищевод через год после тиреоидэктомии располагался параллельно трахее (табл. 2, 3).

В литературе представлены единичные публикации о топографической анатомии щитовидной железы при увеличении ее объема [12]. Сведений о послеоперационных изменениях топографии органов шеи после тиреоидэктомии нами не найдено. Обнаруженные анатомические изменения, вероятно, связаны интраоперационным разрушением соединительнотканых структур, связывающих щитовидную железу с другими органами и фиксирующих заднюю поверхность органа к гортани, трахее и пищеводу.

Таблица 1

**Сравнение медиан переднезаднего размера пищевода до операции,
через два, шесть и 12 месяцев после вмешательства**

Уровень среза	Медиана переднезаднего размера пищевода, см				Т-критерий Вилкоксона
	до операции	через два мес. после операции	через шесть мес. после операции	через 12 мес. после операции	
С VI (шестой шейный позвонок)	0,37	0,45	1,8*	2,3**	$*p \leq 0,01$ $**p \leq 0,01$
С VII (седьмой шейный позвонок)	0,34	0,4	1,76*	2,6**	$*p \leq 0,01$ $**p \leq 0,01$
Th1 (первый грудной позвонок)	0,4	0,48	1,74*	1,96**	$*p \leq 0,01$ $**p \leq 0,01$

Примечание: здесь и в табл. 2, 3: $*p \leq 0,01$ (Т-критерий Вилкоксона) – показатель через шесть месяцев после операции относительно дооперационного значения; $**p \leq 0,01$ (Т-критерий Вилкоксона) – показатель через 12 месяцев после операции относительно дооперационного значения.

Таблица 2

**Медиана смещения пищевода относительно вертикальной оси до операции,
через два, шесть и 12 месяцев после вмешательства**

Уровень среза	Медиана смещения пищевода по вертикальной оси, см				Т-критерий Вилкоксона
	до операции	через два мес. после операции	через шесть мес. после операции	через 12 мес. после операции	
С VI (шестой шейный позвонок)	0,3	0,42	0,9*	2,0**	$*p \leq 0,01$ $**p \leq 0,01$
С VII (седьмой шейный позвонок)	0,39	0,49	1,1*	2,4**	$*p \leq 0,01$ $**p \leq 0,01$
Th1 (первый грудной позвонок)	0,42	0,62	1,4*	1,98**	$*p \leq 0,01$ $**p \leq 0,01$

Таблица 3

Медиана смещения пищевода относительно горизонтальной оси до операции

Уровень среза	Медиана смещения пищевода по вертикальной оси, см				Т-критерий Вилкоксона
	до операции	через два мес. после операции	через шесть мес. после операции	через 12 мес. после операции	
С VI (шестой шейный позвонок)	0,14	0,24	0,73*	0,83*	$*p \leq 0,01$ $**p \leq 0,01$
С VII (седьмой шейный позвонок)	0,11	0,26	0,62*	0,64*	$*p \leq 0,01$ $**p \leq 0,01$
Th1 (первый грудной позвонок)	0,21	0,27	0,71*	0,79*	$*p \leq 0,01$ $**p \leq 0,01$

ВЫВОДЫ

В течение года после тиреоидэктомии происходят изменения формы, диаметра шейного отдела пищевода и его топографии. Через 12 месяцев после удаления щитовидной железы увеличивается переднезадний размер пищевода в шесть раз, по сравнению с дооперационным, происходит его смещение к левой боковой стенке трахеи относительно вертикальной оси на 2,12 см. Полученные результаты могут быть полезны при повторных хирургических вмешательствах в этой области.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Пампутис С.Н., Беляков И.Е., Дякив А.Д., Александров Ю.К. Особенности предоперационного обследования пациентов с зобом больших размеров. Практическая медицина 2019; 4 (37): 145–148 / *Pamputis S.N., Belyakov I.E., Dyakiv A.D., Aleksandrov Y.K.* Features of preoperative examination of patients with large goiter. *Practical Medicine* 2019; 4 (185): 145–148 (in Russian).
2. Позднякова А.В., Поздняков Д.А., Малеков О.Ф. Лучевая диагностика узловых новообразований щитовидной железы. Визуализация в медицине 2020; 1 (5): 25–31 / *Pozdnyakova A.V., Pozdnyakov D.A., Malekov O.F.* Radiation diagnostics of nodular neoplasms of the thyroid gland. *Visualization in Medicine* 2020; 1 (5): 25–31 (in Russian).
3. Карпатский И.В. Роль современных методов диагностики в определении хирургической тактики у больных шейнозатрахеальным зобом. *Children's Medicine of the North-West* 2023; 2 (126): 103–112 / *Karpat-sky I.V.* The role of modern diagnostic methods in determining surgical tactics in patients with cervical retrosternal goiter. *Children's Medicine of the North-West* 2023; 2 (126): 103–112 (in Russian).
4. Мадрагимова Б.Х. Диагностика очаговых изменений щитовидной железы. Экономика и социум 2022; 4–3 (95): 25–28 / *Madragimova B.Kh.* Diagnostics of focal changes in the thyroid gland. *Economy and Society* 2022; 4–3 (95): 25–28 (in Russian).
5. Deniz M.A., Turmak M., Hattapoglu S., Akbudak I., Tay M. Evaluation of thyroid Zuckerkandl tubercle by computed tomography. *Surg Radiol Anat.* 2022; 44 (6): 907–912.
6. Yi X., Zhao P., Song Q., Yuan X., Wang Z. Age-related Changes in Computed Tomography Density of Thyroid Gland in Children: A Single-Center Retrospective Study in Northern China. *J Comput Assist Tomogr.* 2022; 46 (199): 145–149.
7. Фатеев И.Н. Количественные параметры щитовидной железы по результатам компьютерной томографии и ультразвукового исследования. Альманах молодой науки 2018; 2 (10): 38–43 / *Fateev I.N.* Quantitative parameters of the thyroid gland based on the results of computed tomography and ultrasound examination. *Almanac of Young Science* 2018; 2 (10): 38–43 (in Russian).
8. Васюков М.Н., Коган И.И., Третьяков А.А. Анатомо-метрическая характеристика и динамика изменений плевральной полости после пневмонэктомии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2021; 5 (17): 32–41 / *Vasyukov M.N., Kogan I.I., Tretyakov A.A.* Anatomical and metric characteristics and dynamics of changes in the pleural cavity after pneumonectomy. *Surgery. Journal im. N.I. Pirogov* 2021; 5 (17): 32–41 (in Russian).
9. Корнякова А.Р., Иванов К.М., Чemezov С.В., Самойлов П.В. Влияние операции типа Льюиса на функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у больных с различной локализацией рака пищевода. Оренбургский медицинский вестник 2015; 4 (12): 23–27. / *Kornyakova A.R., Ivanov K.M., Chemezov S.V., Samoilov P.V.* The influence of Lewis-type surgery on the func-

tional state of the cardiovascular and respiratory systems in patients with different localizations of esophageal cancer. *Orenburg Medical Bulletin* 2015; 4 (12): 23–27 (in Russian).

10. Рыков А.Е., Самойлов П.В. Топографо-анатомические изменения в средостении при раке пищевода. *Морфология* 2010; 4 (91): 168 / Rykov A.E., Samoilov P.V. Topographic and anatomical changes in the mediastinum in esophageal cancer. *Morphology* 2010; 4 (91): 168 (in Russian).

11. Мони́на Ю.В., Че́мезов С.В. Особенности компьютерно-томографической анатомии забрюшинного пространства после нефрэктомий. *Креативная хирургия и онкология* 2014; 3 (21): 52–54 / Monina Yu.V., Chemezov S.V. Features of computed tomographic anatomy of the retroperitoneal space after nephrectomies. *Creative surgery and oncology* 2014; 3 (21): 52–54 (in Russian).

12. Каган И.И., Фатеев И.Н. Топографо-анатомические особенности щитовидной железы по данным компьютерной томографии. *Морфология* 2007; 4 (26): 56–60 / Kagan I.I., Fateev I.N. Topographical anatomi-

cal features of the thyroid gland according to computed tomography data. *Morphology* 2007; 4 (26): 56–60 (in Russian).

13. Фатеев И.Н. Закономерности микрохирургической, ультразвуковой и компьютерно-томографической анатомии щитовидной железы и их клиническое значение. *Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия* 2008; 8 (4): 248–259 / Fateev I.N. Patterns of microsurgical, ultrasound and computed tomographic anatomy of the thyroid gland and their clinical significance. *Clinical Anatomy and Experimental Surgery* 2008; 8 (4): 248–259 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 28.07.2024

Одобрена: 08.11.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Жирнова, А.С. Топографическая анатомия пищевода после тиреоидэктомии / А.С. Жирнова, О.М. Абрамзон, С.Н. Лященко // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 76–82. DOI: 10.17816/pmj41676-82

Please cite this article in English as: Zhirnova A.S., Abramzon O.M., Lyashchenko S.N. Topographic anatomy of the esophagus after thyroidectomy. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 76-82. DOI: 10.17816/pmj41676-82

Научная статья

УДК 616.134

DOI: 10.17816/pmj41683-91

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДОВ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Л.А. Шпагина^{1,2}, Л.А. Паначева^{1,2*}, Е.В. Золотухина^{1,2}, И.И. Новикова³, Г.В. Кузнецова^{1,2}

¹Новосибирский государственный медицинский университет,

²Городская клиническая больница № 2, г. Новосибирск,

³Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены, Российская Федерация

REMODELING OF VESSELS OF THE UPPER EXTREMITIES IN CASE OF VIBRATION DISEASE IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN THE POSTCOVID PERIOD

L.A. Shpagina^{1,2}, L.A. Panacheva^{1,2*}, E.V. Zolotukhina^{1,2}, I.I. Novikova³, G.V. Kuznetsova^{1,2}

¹Novosibirsk State Medical University,

²City Clinical Hospital No 2, Novosibirsk,

³Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor, Russian Federation

Цель. Изучить особенности ремоделирования сосудов верхних конечностей у пациентов с вибрационной болезнью (ВБ) I–II степени от локальной вибрации в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) в постковидном периоде.

© Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Золотухина Е.В., Новикова И.И., Кузнецова Г.В., 2024

тел. +7 923 249 83 45

e-mail: LAP232@yandex.ru

[Шпагина Л.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-0871-7551; Паначева Л.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0002-8230-8142; Золотухина Е.В. – аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, врач отделения кардиологии, ORCID: 0009-0007-1364-711X; Новикова И.И. – доктор медицинских наук, директор, профессор кафедры гигиены и экологии, ORCID: 0000-0003-1105-471X; Кузнецова Г.В. – кандидат медицинских наук, заведующий отделением профпатологии, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-7428-9159].

© Shpagina L.A., Panacheva L.A., Zolotukhina E.V., Novikova I.I., Kuznetsova G.V., 2024

tel. +7 923 249 83 45

e-mail: LAP232@yandex.ru

[Shpagina L.A. — DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, ORCID: 0000-0003-0871-7551; Panacheva L.A. (*contact person) — DSc (Medicine), Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, ORCID: 0000-0002-8230-8142; Zolotukhina E.V. — Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, doctor of the Department of Cardiology, ORCID: 0009-0007-1364-711X; Novikova I.I. — DSc (Medicine), Professor of the Department of Hygiene and Ecology, Director of Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor, ORCID: 0000-0003-1105-471X; Kuznetsova G.V. — PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Head of the Department of Occupational Pathology, ORCID: 0000-0001-7428-9159].

Материалы и методы. Обследованы 80 пациентов с ВБ и АГ, перенесших COVID-19 (основная группа). В данной группе преобладала легкая форма коронавирусной инфекции (КВИ) – 70,0 %. Группа сравнения – 50 больных с аналогичными диагнозами, сопоставимые по возрасту, стажу работы и длительности заболеваний, не болевших COVID-19. Изучение состояния периферического кровотока верхних конечностей проведено методом реовазографии (РВГ) на реографическом комплексе «Рео-Спектр» до КВИ (в период плановой госпитализации в отделение профпатологии), через три и 12 месяцев после нее.

Результаты. Среди пациентов основной группы показатели РВГ сосудов предплечий и кистей рук до заболеваемости КВИ практически не отличались от значений группы сравнения. Через три месяца после перенесенного COVID-19 у больных основной группы относительно данных группы сравнения произошло умеренное снижение показателей реографического индекса, максимальной скорости быстрого наполнения, средней скорости медленного наполнения, дикротического и диастолического индексов, времени распространения пульсовой волны от сердца. Спустя 12 месяцев после перенесенной КВИ у этих же пациентов наблюдалось дальнейшее снижение всех анализируемых параметров.

Выводы. В постковидном периоде при сочетании ВБ I–II степени от локальной вибрации и АГ происходит ремоделирование сосудов верхних конечностей и общей сонной артерии. Через три месяца после перенесенного COVID-19 у пациентов с ВБ и АГ относительно лиц, не болевших КВИ, в сосудах предплечья и кистей рук наблюдается снижение всех анализируемых показателей. Спустя 12 месяцев после КВИ у пациентов с ВБ и АГ в области предплечий и кистей рук по данным РВГ выявляется дальнейшее нарушение периферического кровотока.

Ключевые слова. Вибрационная болезнь, артериальная гипертензия, постковидный синдром, реовазография.

Objective. To study the features of vascular remodeling of the upper extremities in patients with I-II degree of vibration disease (VD) from local vibration in combination with arterial hypertension (AH) in the post-COVID period.

Materials and methods. 80 patients with VD and hypertension who had suffered COVID-19 (the main group) were examined. In this group, the mild form of CVI prevailed – 70.0%. The comparison group consisted of 50 patients with similar diagnoses, comparable in age, work experience and duration of the diseases but who hadn't had COVID-19. The study of the condition of peripheral blood flow of the upper extremities was carried out by rheovasography (RVG) on the rheographic complex "Rheo-Spectrum" before the CVI (during planned hospitalization in the department of occupational pathology), 3 and 12 months after it.

Results. In patients of the main group, the RVG readings of the vessels of the shoulders and hands before CVI practically did not differ from those of the comparison group. In 3 months after COVID-19, patients in the main group showed a moderate decrease in rheographic index, maximum rapid filling rate, average slow filling rate, dicrotic and diastolic indexes, and time of pulse wave propagation from the heart, in relation to the comparison group. 12 months after the CVI, a further decrease in all analyzed parameters was revealed in the same patients.

Conclusions. Remodeling of the vessels of the upper extremities and the common carotid artery occurs in the post-COVID period in I-II-degree VD from local vibration combined with hypertension. 3 months after COVID-19, in patients with VD and hypertension, a decrease in all analyzed indicators was observed in the vessels of the forearm and hands in relation to those who did not have CVI. 12 months after CVI, a further disturbance of peripheral blood flow is revealed according to RVG in the forearms and hands of patients with VD combined with hypertension.

Keywords. Vibration disease, arterial hypertension, post-COVID syndrome, rheovasography.

ВВЕДЕНИЕ

Всемирной организацией здравоохранения в 2023 г. официально отменен статус пандемии для COVID-19, длившейся 1150 дней. Однако в мире, независимо от формы перенесенной инфекции, продолжают диагностиро-

вать последствия глобальной катастрофы коронавирусной инфекции (КВИ) в виде различных постковидных синдромов (ПКС), нередко имеющих системный характер.

Постковидный синдром (Long COVID) характеризуется наличием жалоб и симптомов, развивающихся во время или после

COVID-19, продолжающихся свыше 12 недель и не являющихся проявлением другой патологии [1; 2]. В сентябре 2020 г. ПКС в виде формулировки «Состояние после COVID-19 неуточненное (U09.9)» внесено в МКБ 10-го пересмотра¹. Частота ПКС оценивается в 10–35 % случаев, у госпитализированных пациентов может достигать 85 % [3]. Международные научные обзоры выявили более 50 различных долгосрочных эффектов перенесенной КВИ [4; 5].

В структуре профессиональной патологии одно из лидирующих положений занимают заболевания, связанные с воздействием физических факторов. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2023 г. ведущей патологией являлись заболевания, связанные с воздействием производственного шума (53,75 %), доля случаев вибрационной болезни (ВБ) составила 45,34 % [6].

Особое значение в патогенезе ВБ имеют сосудистые нарушения, связанные с прямым повреждающим действием вибрации на эндотелий сосудов с развитием нейрогуморальных и гормональных сдвигов, процессов липопероксидации, системных мембранопатий, нарушений микроциркуляции, гипоксии, синдрома регенераторно-пластического дефицита и системного воспаления, способствующие перестройке сосудистой архитектуры. Результатом указанных патогенетических механизмов является развитие периферического ангиодистонического синдрома [7–9]. Сосудистые нарушения при ВБ I степени характеризуются снижением пульсовой скорости кровотока на локтевой артерии, увеличением показателей периферического сопротивления в лучевой и локтевой артериях на обеих верхних конечностях (ВК). При ВБ II степени происходит более значи-

мое снижение скоростных показателей на локтевой и лучевой артериях с обеих сторон в сочетании с более выраженным увеличением показателей периферического сопротивления на обеих магистральных артериях предплечья [10]. У работников машиностроительного производства обнаружены спастические изменения сосудов, при дальнейшем воздействии вредных производственных факторов трансформирующиеся в ангиодистонический синдром. Нарушение венозного оттока в виде венозной дисциркуляции на предплечьях определяется в 82 % случаев, патологическая извитость (как начальные изменения анатомического хода локтевой и лучевой артерий) – в 76 % [11]. Кроме того, у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации выявлены микроциркуляторные нарушения с преобладанием спастического гемодинамического типа микроциркуляции (66,1 %)².

Установлено, что длительное воздействие вибрации вносит весомый вклад в формирование повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, артериальной гипертензии (АГ) [12; 14].

В настоящее время последствия перенесенной КВИ стали изучаться у пациентов с некоторыми профессиональными заболеваниями (ВБ, профессиональные полиневропатии). В частности, исследование сосудов ВК у пациентов с ВБ в постковидном периоде, проведенное Н.И. Куприной и соавт. [14], показало, что у этих больных при ультразвуковом исследовании сосудов выявляются нарушения их тонуса и вазодилатации. В связи с изложенным особый интерес представляет изучение состояния перифериче-

¹ МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра / ICD 10 – International Classification of Diseases of the 10th revision (in Russian).

² Кармановская С.А. Костно-суставная патология при вибрационной болезни и профессиональных артрозах (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. д-ра мед. наук, 2015; 42 / *Karmanovskaya S.A. Bone and joint pathology in vibration disease and occupational arthrosis (clinic, diagnosis, treatment): abstract of the doct. diss. 2015; 42 (in Russian).*

ского кровотока ВК среди коморбидных пациентов с ВБ, перенесших КВИ.

Цель исследования – изучить особенности ремоделирования сосудов ВК у пациентов с ВБ I–II степени от локальной вибрации в сочетании с АГ в постковидном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 80 пациентов с ВБ I–II степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ, перенесших COVID-19 (основная группа). Среди них было 62 мужчины (77,5 %), 18 женщин (22,5 %); возраст больных – 61 (51–63) год. Стаж работы с виброинструментом составил 27,3 (10,5–45,0) года. У всех больных АГ соответствовала I–II степени, ее длительность – 18,5 (15–22) года. Коронавирусная инфекция во всех случаях была подтверждена положительными результатами лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 [17]. Группу сравнения составили 50 пациентов с ВБ I–II степени в сочетании с АГ I–II степени, не болевших COVID-19. Мужчин – 37 (74,0 %), женщин – 13 (26,0 %); возраст больных – 63,9 (52–67) года. Длительность АГ I–II степени соответствовала 17,8 (16–21) года.

В группе пациентов с ВБ I–II степени в сочетании с АГ преобладала легкая форма КВИ – у 56 (70,0 %) человек, среднетяжелая форма наблюдалась у 13 (16,2 %), тяжелая – у 11 (13,8 %).

Изучение состояния периферического кровотока ВК проведено методом реовазографии (РВГ) на реографическом комплексе «Рео-Спектр» до КВИ (обследование пациентов в период плановой госпитализации в отделение профпатологии), через три и 12 месяцев после нее. Ультразвуковое исследование толщины интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА) выполнено на аппарате LOGIQ C5 Premium.

Для проведения статистической обработки материала использованы статистические пакеты Stat Soft Statistica 10.0 (2011) и SPSS Statistic версии 24. Весь материал обработан с помощью вариационно-статистических методов путем расчета средней арифметической (M), ее среднеквадратического отклонения ($\pm \sigma$), медианы (Me) и ошибки ($\pm m$). Статистическое сравнение средних значений между двумя параллельными группами при нормальном распределении признака проводилось с помощью критерия Стьюдента при различных уровнях значимости (p), достоверными считались результаты при $p < 0,05$. При сравнении более двух групп при нормальном распределении использован односторонний дисперсионный анализ с последующим множественным сравнением при помощи критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Для статистической обработки данных применен непараметрический критерий U (Вилкоксона – Манна – Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов с ВБ I–II степени в сочетании с АГ наиболее часто отмечен длительный, до 12 месяцев, астенический синдром (31,3 %) и реже – инспираторная одышка при умеренной физической нагрузке (22,5 %).

Показатели РВГ сосудов предплечий до заболеваемости КВИ у пациентов с ВБ в сочетании с АГ практически не отличались от значений группы сравнения. Состояние кровотока в области правого предплечья относительно левого было лучше, что обусловлено более частым участием в работе правой ВК, по сравнению с левой. Через три месяца после перенесенного COVID-19 у пациентов основной группы относительно группы сравнения произошли изменения, характеризующиеся снижением показателя реографического индекса (РИ), отражающего степень интенсивности артериального крово-

тока, на 6,25 % слева и 5,26 % справа; средней скорости медленного наполнения на 8,89 % слева и 18,87 % справа ($p < 0,05$). Значение дикротического индекса (ДИК), характеризующего преимущественно тонус артерий среднего и мелкого калибра (артерий сопротивления), относительно группы сравнения слева было снижено на 7,50 % ($p < 0,05$), справа – изменений практически не произошло. Аналогичные тенденции имели значения показателей диастолического индекса (ДИА), показывающего состояние оттока крови из артерий в вены. Так, слева его величина была снижена на 4,58 %, справа – на 3,17 %. Время распространения пульсовой волны от сердца (Qx) слева уменьшалось на 12,50 %, справа – на 13,33 %. До КВИ максимальная скорость быстрого наполнения (V_{max}) у пациентов с ВБ в сочетании с АГ была

выше значений группы сравнения слева на 6,67 %, справа – на 16,38 % ($p < 0,05$). Через три месяца после перенесенной КВИ этот показатель слева относительно исходного состояния снизился на 3,33 %, справа – на 3,42 %, оставаясь выше значений группы сравнения. Спустя 12 месяцев после перенесенной КВИ у этих же пациентов наблюдалось дальнейшее снижение всех анализируемых параметров (табл. 1).

Параметры РВГ сосудов кистей рук до заболеваемости КВИ у пациентов с ВБ в сочетании с АГ практически также не отличались от значений группы сравнения. Через три месяца после перенесенного COVID-19 у пациентов основной группы относительно группы сравнения произошло снижение РИ слева на 8,11 % и справа – на 8,33 %; средней скорости медленного наполнения слева – на

Таблица 1

Показатели реовазографии предплечий при ВБ I–II степени в сочетании с АГ в постковидном периоде

Показатель	ВБ I–II степени в сочетании с АГ (основная группа)			ВБ I–II степени в сочетании с АГ (группа сравнения), $n = 50$
	до КВИ, $n = 80$	через три месяца после КВИ, $n = 77$	через 12 месяцев после КВИ, $n = 75$	
РИ (Пл), усл. ед.	$0,62 \pm 0,04$	$0,60 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,03^*$	$0,64 \pm 0,04$
РИ (Пп), усл. ед.	$0,73 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,03$	$0,69 \pm 0,03^*$	$0,76 \pm 0,04$
V_{max} (Пл), Ом/с	$0,90 \pm 0,03^*$	$0,87 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,04$
V_{max} (Пп), Ом/с	$1,17 \pm 0,03^*$	$1,13 \pm 0,03^*$	$1,08 \pm 0,04^*$	$1,03 \pm 0,04$
V_{cp} (Пл), Ом/с	$0,49 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,02^*$	$0,40 \pm 0,03^*$	$0,45 \pm 0,03$
V_{cp} (Пп), Ом/с	$0,49 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,04^*$	$0,40 \pm 0,03^*$	$0,53 \pm 0,04$
ДИК (Пл), %	$67,12 \pm 3,44$	$65,21 \pm 3,35^*$	$63,36 \pm 3,44^*$	$70,50 \pm 4,22$
ДИК (Пп), %	$59,23 \pm 4,11$	$59,32 \pm 4,11$	$59,41 \pm 4,31$	$59,50 \pm 4,13$
ДИА (Пл), %	$83,12 \pm 5,21^*$	$81,12 \pm 4,11^*$	$79,13 \pm 4,13^*$	$85,01 \pm 5,24$
ДИА (Пп), %	$82,12 \pm 5,32$	$80,71 \pm 4,30$	$78,45 \pm 3,16^*$	$83,35 \pm 5,11$
Qx (Пл), с	$0,14 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,04$
Qx (Пп), с	$0,13 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,13$	$0,12 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,04$

Примечание: Пл – предплечье левое; Пп – предплечье правое; РИ – реографический индекс; V_{max} – максимальная скорость быстрого наполнения; V_{cp} – средняя скорость медленного наполнения; ДИК – дикротический индекс; ДИА – диастолический индекс; Qx – время распространения пульсовой волны от сердца; $*p < 0,05$ – уровень значимости различий между основной группой и группой сравнения.

**Показатели реовазографии кистей рук при ВБ I–II степени в сочетании с АГ
в постковидном периоде**

Показатель	ВБ I–II степени в сочетании с АГ (основная группа)			ВБ I–II степени в сочетании с АГ (группа сравнения), $n = 50$
	до КВИ, $n = 80$	через три месяца после КВИ, $n = 77$	через 12 месяцев после КВИ, $n = 75$	
РИ (Кл), усл. ед.	$0,35 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,04^*$	$0,37 \pm 0,04$
РИ (Кп), усл. ед.	$0,45 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,02^*$	$0,48 \pm 0,04$
$V_{\max}$ (Кл), Ом/с	$0,50 \pm 0,03^*$	$0,48 \pm 0,04$	$0,46 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,04$
$V_{\max}$ (Кп), Ом/с	$0,71 \pm 0,04^*$	$0,65 \pm 0,04^*$	$0,62 \pm 0,04^*$	$0,59 \pm 0,05$
V_{cp} (Кл), Ом/с	$0,21 \pm 0,04$	$0,19 \pm 0,04^*$	$0,17 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,04$
V_{cp} (Кп), Ом/с	$0,24 \pm 0,02^*$	$0,23 \pm 0,03^*$	$0,22 \pm 0,01^*$	$0,28 \pm 0,02$
ДИК (Кл), %	$77,32 \pm 4,13^*$	$77,51 \pm 4,21^*$	$77,62 \pm 4,22^*$	$81,50 \pm 4,31$
ДИК (Кп), %	$78,51 \pm 4,44$	$78,81 \pm 4,33$	$78,71 \pm 4,32$	$79,25 \pm 4,33$
ДИА (Кл), %	$79,81 \pm 4,32^*$	$77,91 \pm 4,31^*$	$74,09 \pm 4,17^*$	$82,01 \pm 5,19$
ДИА (Кп), %	$84,92 \pm 4,43$	$82,11 \pm 4,12$	$79,18 \pm 4,32^*$	$84,01 \pm 3,36$
Qx (Кл), с	$0,15 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,01$
Qx (Кп), с	$0,17 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,02$

Примечание: Кл – кисть левая; Кп – кисть правая; РИ – реографический индекс; $V_{\max}$ – максимальная скорость быстрого наполнения; V_{cp} – средняя скорость медленного наполнения; ДИК – диастолический индекс; ДИА – диастолический индекс; Qx – время распространения пульсовой волны от сердца; * $p < 0,05$ – уровень значимости различий между основной группой и группой сравнения.

20,83 % ($p < 0,05$), справа – на 17,86 % ($p < 0,05$). Значение ДИК слева также было снижено на 4,90 %, справа – 0,56 %. Величина ДИА слева снижена на 5,00 %; справа – на 2,27 %. Время распространения пульсовой волны от сердца (Qx) слева было снижено на 12,50 % и справа – на 6,25 %. До КВИ максимальная скорость быстрого наполнения ($V_{\max}$) у пациентов с ВБ в сочетании с АГ в области кистей рук так же, как и предплечий, была выше значений группы сравнения: слева – на 10,00 %, справа – на 16,90 %. Через три месяца данный показатель слева снизился на 4,0 %, справа – на 8,45 %, оставаясь выше значений группы сравнения. Через 12 месяцев после перенесенной КВИ в этой же группе пациентов по данным РВГ наблюдалось дальнейшее снижение РИ, максимальной скорости быстрого наполнения, средней

скорости медленного наполнения, значений ДИК, ДИА и Qx (табл. 2).

У пациентов основной группы ТИМ ОСА относительно группы сравнения была выше на 15,6 % (до 1,09 мм). Через три и 12 месяцев отмечено увеличение ее толщины до 1,11 и 1,24 мм соответственно.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о негативном влиянии КВИ на состояние периферического кровотока ВК у пациентов с ВБ I–II степени от локальной вибрации в сочетании с АГ I–II степени. Характерный для ВБ ангиодистонический синдром, доказанный исследованиями многих авторов [7; 10–11; 14], усугубляется перенесенной инфекцией COVID-19, что необходимо учитывать в лечении этой категории пациентов и назначении им комплексной ангиопротективной терапии.

ВЫВОДЫ

1. В постковидном периоде при сочетании ВБ I–II степени от локальной вибрации и АГ происходит ремоделирование сосудов верхних конечностей и общей сонной артерии.

2. Через три месяца после перенесенного COVID-19 у пациентов с ВБ и АГ относительно лиц, не болевших КВИ, в сосудах предплечья и кистей рук наблюдается снижение величины РИ, максимальной скорости быстрого наполнения, средней скорости медленного наполнения, ДИК, ДИА, а также времени распространения пульсовой волны от сердца.

3. Спустя 12 месяцев после КВИ у пациентов с ВБ и АГ в области предплечий и кистей рук по данным РВГ выявляется дальнейшее нарушение периферического кровотока.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study (Huang, January 2021). *Lancet* 2021; 397: 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

2. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., Cook J.R., Nordvig A.S., Shalev D., Sebrauwat T.S., Abhulwalia N., Bikdeli B., Dietz D., Der-Nigoghossian C., Liyanage-Don N., Rosner G.F., Bernstein E.J., Moban S., Beckley A.A., Seres D.S., Choueiri T.K., Uriel N., Ausiello J.C., Accilli D., Freedberg D.E., Baldwin M., Schwartz A., Brodie D., Garcia C.K., Elkind M.S.V., Connors J.M., Bilezikian J.P., Landry D.W., Wan E.Y. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;

27 (4): 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.

3. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arc 2021h Med Res* 2021; 52 (6): 575–581. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010.

4. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021; 372: 693. DOI: 10.1136/bmj.n 693.

5. Anaya J.M., Rojas M., Salinas M.L., Rodríguez Y., Roa G., Lozano M., Rodríguez-Jiménez M., Montoya N. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2021 Nov; 20 (11): 102947. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102947.

6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2024; 364 / On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being 2024; 364 (in Russian).

7. Азовскова Т.А., Лаврентьева Н.Е., Вакурова Н.В. Актуальные вопросы диагностики ангиодистонических нарушений вибрационного генеза. *Русский медицинский журнал* 2015; 11: 109–112 / Azovskova T.A., Lavrentieva N.E., Vakurova N.V. Topical issues of diagnosis of angiodystonic disorders of vibrational genesis. *Russian Medical Journal* 2015; 11: 109–112 (in Russian).

8. Малютин Н.Н., Болотова А.Ф., Еремеев Р.Б., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю. Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью. *Медицина труда и промышленная экология* 2019; (12):

978–982. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982 / *Malyutina N.N., Bolotova A.F., Yermeev R.B., Gilmanov A.J., Sosnin D.Y.* Anti-oxidant status of blood in patients with vibration disease. *Occupational Medicine and industrial ecology* 2019; (12): 978–982. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982 (in Russian).

9. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Новикова И.И., Радоуцкая Е.Ю., Горбунова А.М., Сергеева Я.С. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. *Медицина труда и промышленная экология* 2022; 62 (3): 146–158. DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-3-146-158 / *Sbpagina L.A., Gerasimenko O.N., Novikova I.I., Radoutsckaya E.Yu., Gorbunova A.M., Sergeeva Ya.S.* Clinical, functional and molecular characteristics of vibration disease in combination with arterial hypertension. *Occupational Medicine and Industrial Ecology* 2022; 62 (3): 146–158. DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-3-146-158 (in Russian).

10. Куприна Н.И., Улановская Е.В., Кочетова О.А. Ультразвуковые особенности периферического ангиодистонического синдрома верхних конечностей при вибрационной болезни. *Медицина труда и промышленная экология* 2020; 60 (11): 815–817. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-11-815-817 / *Kuprina N.I., Ulanovskaya E.V., Kochetova O.A.* Ultrasound features of peripheral angiodystonic syndrome of the upper extremities in vibration disease. *Occupational Medicine and industrial ecology* 2020; 60 (11): 815–817. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-11-815-817 (in Russian).

11. Улановская Е.В., Шилов В.В., Ковшов А.А., Золотарева Т.А., Ладогубец Н.А., Куприна Н.И. Ранняя диагностика профессиональной патологии сосудов верхних конечностей у работников машиностроительного производства. *Медицина труда и промышленная экология* 2022; 62 (8): 520–525.

DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-8-520-525 / *Ulanovskaya E.V., Shilov V.V., Kovshov A.A., Zolotareva T.A., Ladogubets N.A., Kuprina N.I.* Early diagnosis of occupational pathology of upper limb vessels in machine-building workers. *Occupational Medicine and Industrial Ecology* 2022; 62 (8): 520–525. DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-8-520-525 (in Russian).

12. Бабанов С.А., Азовскова Т.А., Вакурова Н.В., Бараева Р.А. О современных аспектах классификации вибрационной болезни. *Медицина труда и промышленная экология* 2019; 4: 21–27 / *Babanov S.A., Azovskova T.A., Vakurova N.V., Baraeva R.A.* On the modern aspects of the classification of vibration disease. *Occupational Medicine and Industrial Ecology* 2019; 4: 21–27 (in Russian).

13. Мелентьев А.В., Серебряков П.В. Роль физических факторов рабочей среды в формировании артериальной гипертензии. *Медицина труда и промышленная экология* 2019; 59 (9): 692–693. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-692-693 / *Melentyev A.V., Serebryakov P.V.* The role of physical factors of the working environment in the formation of arterial hypertension. *Occupational Medicine and Industrial Ecology* 2019; 59 (9): 692–693. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-692-693 (in Russian).

14. Куприна Н.И., Улановская Е.В., Шилов В.В., Сердюкова Д.Н. Исследование сосудов верхних конечностей и ритма сердечной деятельности у пациентов с вибрационной болезнью в постковидном периоде. *Медицина труда и промышленная экология* 2021; 61 (7): 431–435. DOI: 10.31089/1026-9428-2021-61-7-431-435 / *Kuprina N.I., Ulanovskaya E.V., Shilov V.V., Serdyukova D.N.* Investigation of vessels of the upper extremities and the rhythm of cardiac activity in patients with vibration disease in the postcovid period. *Occupational Medicine and Industrial Ecology* 2021; 61 (7): 431–435. DOI: 10.31089/1026-9428-2021-61-7-431-435 (in Russian).

15. Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение, новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). М. 2023; 19–21 / Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 18 (10/26/2023). Moscow 2023; 19–21 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 17.10.2024

Одобрена: 08.11.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Ремоделирование сосудов верхних конечностей при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией в постковидном периоде / Л.А. Шпагина, Л.А. Паначева, Е.В. Золотухина, И.И. Новикова, Г.В. Кузнецова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 83–91. DOI: 10.17816/pmj41683-91

Please cite this article in English as: Shpagina L.A., Panacheva L.A., Zolotukhina E.V., Novikova I.I., Kuznetsova G.V. Remodeling of vessels of the upper extremities in case of vibration disease in combination with arterial hypertension in the postcovid period. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 83-91. DOI: 10.17816/pmj41683-91

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 615.035.1

DOI: 10.17816/pmj41692-108

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-го ТИПА

**А.Р. Кондратьева¹, Е.А. Хазова¹, А.В. Лобанова¹, Ю.А. Сорокина¹,
А.А. Мосина¹, О.В. Занозина^{1,2*}**

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород,

²Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко,
Российская Федерация

CONTEMPORARY PROSPECTS FOR THE USE OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS

**A.R. Kondratieva¹, E.A. Khazova¹, A.V. Lobanova¹, Yu. A. Sorokina¹,
A.A. Mosina¹, O.V. Zanozina^{1,2*}**

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod,

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Russian Federation

© Кондратьева А.Р., Хазова Е.А., Лобанова А.В., Сорокина Ю.А., Мосина А.А., Занозина О.В., 2024

тел. +7 960 171 77 85

e-mail: zwx2@mail.ru

[Кондратьева А.Р. – студент V курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8450-4537; Хазова Е.А. – студент V курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0001-0962-8668; Лобанова А.В. – студент V курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0008-5012-3312; Сорокина Ю.А. – доцент кафедры общей и клинической фармакологии, кандидат биологических наук, доцент, ORCID: 0000-0001-8430-237X; Мосина А.А. – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-3659-3576; Занозина О.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Вогралика, заведующая эндокринологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1830-3600].

© Kondratieva A.R., Khazova E.A., Lobanova A.V., Sorokina Yu. A., Mosina A.A., Zanozina O.V., 2024

tel. +7 960 171 77 85

e-mail: zwx2@mail.ru

[Kondratieva A.R. – 5th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0001-8450-4537; Khazova E.A. – 5th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0001-0962-8668; Lobanova A.V. – 5th-year of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0008-5012-3312; Sorokina Yu.A. – PhD (Biology), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0001-8430-237X; Mosina A.A. – PhD (Biology), Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0003-3659-3576; Zanozina O.V. (*contact person) – DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Head of the Endocrinological Department, ORCID: 0000-0003-1830-3600]

Осуществлен анализ исследований негликемических эффектов препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа для определения современных перспектив применения данной группы лекарственных средств у коморбидных пациентов.

Открытие в ходе исследования EMPA-REG OUTCOME неизвестных ранее механизмов действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дало толчок к исследованиям по применению данных препаратов и при других патологических состояниях. В связи с этим проанализированы клинические и доклинические исследования применения данной группы препаратов при таких состояниях, как инсульт, онкологические заболевания, ревматологические заболевания, нарушения ритма, а также данные, касающиеся их влияния на развитие больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Описываются эффекты подавления окислительного стресса в миокарде и нервной ткани при увеличении количества митохондрий, что приводит к снижению риска развития нарушений ритма, улучшению неоангиогенеза в очаге ишемического некроза, нейропротективным эффектам. При онкологических заболеваниях глифлозины препятствуют пролиферации опухолевых клеток и онкогенезу посредством индукции позднего апоптоза, а также обладают кардиопротективными эффектами у пациентов, получающих химиотерапию. Применение данных препаратов уменьшает частоту больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также рестенозов после внутрисосудистых вмешательств. Показано положительное влияние на течение ревматологических заболеваний в виде улучшения лабораторных показателей при ряде заболеваний и снижения частоты обострений и обращений при подагре.

В условиях постоянного увеличения количества пациентов с коморбидными состояниями важно дальнейшее изучение плеiotропных эффектов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа для последующего внедрения новых данных в клиническую практику.

Ключевые слова. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, сахарный диабет 2-го типа, инсульт, онкология, кардиопротекция, ишемическая болезнь сердца, чрескожное вмешательство, рестеноз, нарушения ритма, фибрилляция предсердий.

To determine contemporary prospects for the use of non-glycemic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in comorbid patients, the analysis of existing studies was carried out.

The mechanisms of action of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors discovered during the EMPA-REG OUTCOME study which were previously unknown, encouraged further research on the use of these drugs in other pathological conditions. The authors of the article have analyzed some clinical and preclinical studies on the use of this drug group in such conditions as stroke, cancer, rheumatological diseases, and rhythm disorders, as well as their impact on the development of major adverse cardiovascular events. The effects of oxidative stress suppression in the myocardium and nervous tissue with an increase in the number of mitochondria which reduces the risk of developing rhythm disorders, improves neoangiogenesis in the focus of ischemic necrosis, and has neuroprotective effects are described in the article. In oncological diseases, gliflozins prevent proliferation of tumor cells and oncogenesis through the induction of late apoptosis and also have cardioprotective effects in patients undergoing chemotherapy. The use of these medicines reduces the incidence of major adverse cardiovascular events, as well as restenosis after intravascular interventions. The positive effect on the course of rheumatological diseases was in improving laboratory parameters in a number of diseases and reducing the frequency of exacerbations and visits to a doctor in patients with gout.

With a constant increase in the number of patients with comorbid conditions, it is important to carry out further study of pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for the subsequent introduction of new data into clinical practice.

Keywords. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, stroke, oncology, cardioprotection, coronary heart disease, percutaneous intervention, restenosis, rhythm disorders, atrial fibrillation.

ВВЕДЕНИЕ

SGLT, sodium-glucose transport proteins, натрий-глюкозные котранспортеры – это белки, осуществляющие транспорт глюкозы

совместно с ионами натрия в клетки, которые способствуют повышению уровня глюкозы в крови. Открытие существования этих белков в организме и их типирование произошло еще в конце предыдущего столетия, в 1980-х гг.,

тогда же началось изучение вещества, подавляющего функцию SGLT – флоризина. Однако флоризин подавлял абсорбцию глюкозы неселективно: не только в почечных канальцах, но и в других клетках организма, поскольку он ингибировал оба типа SGLT – типы 1 и 2. Это не позволяло использовать его в качестве лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2), что побудило ученых создать более продвинутое синтетические препараты на его основе [1]. Так, в 2013 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA – Food and Drug Administration) одобрило первый ингибитор SGLT2 (SGLT2i), подтипа натрий-глюкозного транспортера, осуществляющего свой эффект в почечных канальцах, – канаглифлозин («Инвокана»). Затем, в 2014 г., были одобрены его аналоги – дапаглифлозин, известный под торговым названием «Форсига», и эмпаглифлозин, или «Джардинс»; в 2018 г. в Европе и в 2019 г. в США получил одобрение эртуглифлозин. На данный момент также известны такие представители ингибиторов SGLT2, как ипраглифлозин, лузеоглифлозин, тофоглифлозин, сотаглифлозин [2].

Однако настоящий интерес глифлозины вызвали не столько благодаря их сахароснижающему эффекту, сколько из-за выявленной по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME способности одного из представителей группы, эмпаглифлозина, снижать частоту развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и высоким сердечно-сосудистым риском [3]. Позже данный эффект был доказан и для других препаратов-ингибиторов SGLT2, что позволило сделать вывод о наличии кардиопротективного эффекта глифлозинов, не связанного с гликемическим контролем, как общего для всей группы [2].

Открытие неизвестных ранее механизмов действия ингибиторов SGLT2 дало толчок к исследованию применения препаратов

и при других патологических состояниях. Последние научные труды выявили большой потенциал для использования глифлозинов в различных медицинских специальностях. В данном литературном обзоре сконцентрирована информация относительно исследования применения препаратов и механизмов действия SGLT2-ингибиторов при инсульте, онкологических заболеваниях, состояниях группы MACE (Major Adverse Cardiovascular Events – большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события), ревматологических заболеваниях, при аритмиях.

Цель исследования – провести анализ существующих исследований негликемических эффектов препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа для определения современных перспектив применения данной группы лекарственных средств у коморбидных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом исследования являлся анализ научных работ по данной проблеме, преимущественно за последние пять лет, представленных в базах eLibrary, Medscape, PubMed, Google Scholar, UpToDate, Cochrane.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Инсульт. Инсульт является одной из ведущих причин смертности во всем мире [4]. Отек головного мозга – основная причина смерти и инвалидности при ишемическом инсульте. В доклиническом исследовании было показано, что после окклюзии/реперфузии средней мозговой артерии мыши астроциты реагировали на умеренное увеличение D-глюкозы увеличением внутриклеточного Na^+ и объема клеток (цитотоксический отек), оба из которых ингибировались SGLT2i, канаглифлозином [5].

Данные современных доклинических исследований показывают, что как пред-, так и постинсультное вмешательство с помощью SGLT2i улучшают восстановление после инсульта у мышей и крыс. Более того, было показано, что лечение SGLT2i, как на нормальных, так и на гипергликемических моделях грызунов сразу после инсульта значительно уменьшало размер инфаркта и улучшало нейроповеденческий исход после инсульта.

Показано, что ингибиторы SGLT2 оказывают дополнительные негликемические преимущества, включая антиапоптотические эффекты при различных заболеваниях [6]. Лечение эмпаглифлозином значительно уменьшало размер инфаркта и улучшало нейроповеденческие функции дозозависимым образом [7]. Предполагаемый нейропротекторный эффект эмпаглифлозина можно объяснить эффектом контроля гликемии и связанными с ним антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими эффектами.

При ишемическом инсульте эмпаглифлозин уменьшал гибель нейронов и повреждение головного мозга, вызванные глобальной ишемией, поскольку подавлял экспрессию белка каспазы-3 в нейронах. Параллельно эмпаглифлозин ослабляет повреждение, действуя через каскад HIF-1 α /VEGF, повышая экспрессию индуцируемого гипоксией фактора 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor), что выявлено в ишемизированных тканях после лечения [8].

По сравнению с гликлазидом, эмпаглифлозин также уменьшал объем церебрального инфаркта наряду с подавлением церебрального окислительного стресса, воспалительных и апоптотических маркеров в тканях головного мозга гипергликемических крыс [9]. Эти результаты позволяют предположить, что эмпаглифлозин может значи-

тельно облегчить повреждение нейронов, возникающее в результате ишемического инсульта у крыс с гипергликемией.

Эффективный постинсультный ангиогенез и ремоделирование сосудов имеют решающее значение для эффективного наполнения ишемизированной ткани кислородом и питательными веществами. Сахарный диабет нарушает эти процессы, тем самым ухудшая восстановление после инсульта, тогда как противодиабетическое лечение может обратить вспять aberrантное ремоделирование сосудов, тем самым восстанавливая целостность гематоэнцефалического барьера.

SGLT2i улучшают адекватное ремоделирование нейроваскулярной единицы при СД2 [10] и инсульте [11]. Так, эмпаглифлозин значительно улучшал восстановление после инсульта, и этот эффект возникал в сочетании со снижением гипергликемии и сопровождался повышением уровня фактора роста фибробластов 21 (FGF-21) в сыворотке и нормализацией плотности паренхиматозных перицитов в зоне инфаркта у мышей. Также лечение эмпаглифлозином может предотвратить или устранить вызванный СД2 сдвиг расположения перицитов с периваскулярного на паренхиматозное расположение. Функциональное значение этого явления пока не ясно, но нельзя исключать связь с улучшением функционального восстановления [12].

Подобные эффекты наблюдались у мышей с диабетом при постинсультном введении рекомбинантного фактора роста фибробластов 21 (FGF-21 – fibroblast growth factor-21) [13]. FGF-21 является важным регулятором метаболизма глюкозы и липидов, который, как также было показано, оказывает благотворное влияние на восстановление после инсульта [14–16]. В соответствии с недавним исследованием Wang et al. уровни FGF-21 снижались после инсульта у мышей, не страдающих диабетом [17], при этом лечение эмпаглифлозином ингибировало это

вызванное инсультом снижение как через две, так и через пять недель после инсульта. Лечение начиналось через три дня после инсульта для исключения эффектов острой нейропротекции [6]. Положительное влияние кетоновых тел на мозг хорошо известно [18; 19], однако через пять недель после инсульта лечение эмпаглифлозином не повлияло на выработку кетоновых тел [12].

При этом имеются данные о потенциальной пользе предынсультного вмешательства с использованием SGLT2i. Предварительное лечение низкими дозами лузеоглифлозина, который не влияет на уровень глюкозы крови, значительно уменьшало объем инфаркта, нарушение гематоэнцефалического барьера и двигательную дисфункцию после постоянной окклюзии средней мозговой артерии. SGLT2 экспрессировался преимущественно в перипитах головного мозга и повышался в пери- и интраинфарктных областях. Также предварительное лечение лузеоглифлозином уменьшало потерю перипитов в ишемизированных областях. В культивируемых перипитах лузеоглифлозин активировал АМФ-активируемую протеинкиназу α и увеличивал экспрессию митохондриального транскрипционного фактора A и количество митохондрий, придавая устойчивость к кислородно-глюкозной депривации [20]. В совокупности предынсультное ингибирование SGLT2 индуцирует ишемическую толерантность в перипитах головного мозга независимо от эффекта снижения уровня глюкозы, способствуя ослаблению ишемического повреждения головного мозга.

Онкология. Сообщается, что глифлозины имеют противоопухолевый эффект и позволяют предотвратить побочные эффекты химиотерапии.

Кардиопротективный эффект SGLT2i хорошо известен и активно изучается в контексте различных заболеваний. У пациентов, принимающих доксорубин, прием эмпа-

глифлозина приводит к ингибированию ремоделирования левого желудочка, предотвращению гипертрофических изменений, фиброза, к пролонгированию интервала QT [21–24]. При приеме сунитиниба эмпаглифлозин предотвращал развитие гипертензии, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, поддерживая коронарный резерв. Во время терапии трастузумабом эмпаглифлозин влиял на сохранение показателей фракции выброса и фракции укорочения [25].

Механизмы кардиопротективного эффекта у пациентов, принимающих противоопухолевую химиотерапию на фоне лечения эмпаглифлозином, разнообразны. В исследовании Chang-Myung Oh et al. на мышах и *in vitro* было показано увеличение кетоновых тел в крови, в частности бета-гидроксibuтирата [21]. Его роль в поддержании функции миокарда заключается в уменьшении выработки активных форм кислорода и повреждения митохондрий, что, как следствие, защищает ткани от повреждения [26].

Действие эмпаглифлозина, предотвращающее токсический эффект доксорубина, также описывается через ось: беклин-1 – Toll-подобный рецептор 9 (TLR9 – toll-like receptor 9) – сиртуин-3 (SIRT3) [27]. Беклин-1 – белок-регулятор клеточной системы аутофагии и внутриклеточной передачи сигнала, относится к комплексу PI3K (phosphoinositide 3-kinase) класса III [28]. Toll-подобный рецептор 9 представляет собой рецептор, который преимущественно находится в клетках иммунной системы. Белок активирует воспалительные процессы посредством связывания с метилированными цитидинфосфатгуанозиновыми (CpG – cytidine phosphate guanosine) олигонуклеотидами, что приводит к усиленному поглощению и уничтожению микроорганизмов и опухолевых клеток, а также к генерации адаптивного иммунного ответа [29]. Сиртуин-3 (SIRT3) – белок, член семейства сиртуинов, участвует в нескольких ключевых

биологических процессах, включая производство АТФ, катаболизм и детоксикацию активных форм кислорода. Помимо своей роли в метаболизме, SIRT3 регулирует гибель и выживание клеток, а также участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [30]. Как следует из результатов исследования Chao-Yung Wang et al., лечение эмпаглифлозином увеличивает количество митохондриального SIRT3 и усиливает активацию TLR9 для связывания с беклином 1, запуская связь с аутофагической, иммунной системой и воспалительными механизмами. Повышенное содержание SIRT3 затем направляет комплекс «беклин 1 – TLR9» к митохондриям, где активированный TLR9 увеличивает частоту митохондриального дыхания и обеспечивает защиту от активных форм кислорода и апоптоза [27].

В настоящее время ведется рандомизированное плацебо-контролируемое исследование EMPACT, в ходе которого планируют оценить превентивный эффект эмпаглифлозина на снижение фракции выброса левого желудочка при длительном приеме высоких доз антрациклинов как компонента противоопухолевой химиотерапии [31].

Опухолевые клетки нуждаются в глюкозе для поддержания высокой скорости гликолиза, обеспечивающей метаболизм, рост и пролиферацию. Эксперименты *in vitro* показали, что удаление глюкозы или ингибирование гликолиза снижает пролиферацию клеток и онкогенез. Повышенная потребность клеток в глюкозе связана со сверхэкспрессией транспортера глюкозы, в том числе, как уже доказано, и SGLT2 [32]. Поэтому ингибирование потребления глюкозы глифлозинами для терапии онкологических заболеваний является на данный момент актуальным предметом для изучения.

Анализ протеин-протеиновых взаимодействий (PPI – protein-protein interactions), проведенный P. Mohite et al., показал, что канаглифлозин и дапаглифлозин обладают

противоопухолевым действием, которое осуществляется через пути MAPK, mTOR, EGFR-KRAS-BRAF, FGFR и PI3KA, а благодаря анализу Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG – Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) было обнаружено, что два указанных глифлозина можно использовать при лечении различных видов онкологических заболеваний, включая рак молочной железы, простаты, поджелудочной железы, щитовидной железы, хронический миелолейкоз, мелкоклеточный рак легких, рак желудка и мочевого пузыря. Кроме того, результаты исследования показали, что канаглифлозин останавливает клеточный цикл в фазе суб-G1 и индуцирует поздний апоптоз и некроз в клеточной линии MIA-PaCa-2 (клеточная линия рака поджелудочной железы), что говорит о его пользе при лечении рака поджелудочной железы, однако необходимы дополнительные доклинические и клинические исследования [33].

Исследование Juhua Luo et al. данных 24 915 пациентов в возрасте 66 лет и старше в базе SEER-Medicare показало, что использование SGLT2i было связано с улучшением общей выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого, установленным в промежутке с 2014 по 2017 г., и с ранее диагностированным сахарным диабетом 2-го типа. Тем не менее авторы заявляют о необходимости дальнейших исследований [34].

Подобное исследование было проведено относительно изучения эффекта SGLT2i при терапии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Анализ базы данных SEER-Medicare, в который было включено 3185 пациентов с ГЦК и ранее диагностированным СД2 старше 65 лет, показал, что применение ингибиторов SGLT2 (канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина и эртуглифлозина) было связано с улучшением общей выживаемости пациентов с ГЦК, по сравнению с таковой при отсутствии использования SGLT2i [35].

Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера изучается не только в контексте солидных опухолей, но и в рамках лечения онкогематологических заболеваний. Так, исследование клеточных линий Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, в том числе взятых от пациентов, позволило выявить повышенный уровень SGLT2 мРНК в опухолевых клетках и снижение потребления глюкозы клетками ATLL и, следовательно, торможение их пролиферации при воздействии ингибиторами SGLT2 – лузоглифлозином и топоглифлозином [32].

Исследования эффективности противоопухолевого эффекта SGLT2 ингибиторов относительно различных онкологических заболеваний является актуальным вопросом в научной среде и предметом многочисленных научных исследований [36]. Необходимы дополнительные клинические исследования для подтверждения их значимости в терапии онкологических заболеваний, однако уже существующие работы позволяют предположить их потенциальную пользу.

MACE (Major Adverse Cardiovascular Events – большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события). Ведущей причиной смертности в мире, по данным ВОЗ, являются сердечно-сосудистые заболевания, а именно ишемическая болезнь сердца (ИБС). В настоящее время ингибиторы SGLT успешно применяются у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, независимо от наличия СД2 и уровня глюкозы, но также активно ведутся исследования по поводу влияния данной группы препаратов на существенные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (МАСЕ): сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или сердечная недостаточность и общая смертность.

Факторы, влияющие на развитие ИБС, очень разнообразны – это и пол, и возраст, и уровень холестерина (как следствие, наличие

атеросклероза коронарных артерий), гипертоническая болезнь, сахарный диабет и другие. На данный момент становится известно, что активные формы кислорода играют ключевую роль в прогрессировании диабета, гипертонии и гиперхолестеринемии, приводящих к атеросклерозу и развитию ИБС [37].

Атеросклеротические бляшки пациентов с диабетом имеют более высокую экспрессию SGLT2, уровень воспаления и окислительного стресса, а также более низкую экспрессию SIRT6 и содержание коллагена, чем у пациентов без сахарного диабета. У пациентов с диабетом 2-го типа, получавших SGLT2i, наблюдалась повышенная экспрессия SIRT6 и содержание коллагена, а также снижение воспаления, ионного и окислительного стресса, что указывает на более стабильный фенотип бляшек [38].

При этом данные о влиянии ингибиторов SGLT2 на липидный профиль достаточно неоднозначные. Метаанализ 48 рандомизированных контролируемых исследований показал, что терапия SGLT2i приводила к значительному повышению общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина не-ЛПВП и холестерина ЛПВП, а также снижала уровни триглицеридов [39]. Снижение уровня триглицеридов в плазме было тесно связано с восстановлением функции эндотелия у пациентов с диабетом и ИБС, и это снижение может быть связано с сердечно-сосудистыми преимуществами применения ингибиторов SGLT2 [40].

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является эффективным методом лечения ИБС, атеросклероза коронарных артерий. Рестеноз является основным ограничивающим фактором долгосрочного успеха ЧКВ, а также представляет собой сложную проблему в области кардиологии. Недавние исследования показали, что ингибиторы SGLT2 могут эффективно улучшить прогноз пациентов после ЧКВ и снизить частоту рестенозов [41].

Ингибиторы SGLT2 оказывают положительное влияние на пациентов после ЧКВ, улучшая метаболизм глюкозы и липидов, уменьшая воспаление и окислительный стресс, а также улучшая функцию сосудов и их ремоделирование [42]. Они предлагают потенциальные преимущества и в улучшении прогноза для пациентов с ишемической болезнью сердца, особенно с инфарктом миокарда, и в предотвращении рецидивов сердечно-сосудистых событий.

При исследовании толщины неоинтимальной гиперплазии через 12 месяцев после стентирования (DES), оцененной с помощью оптической когерентной томографии, было выявлено, что толщина неоинтимы была значительно меньше в группе эмпаглифлозина, чем в группе пациентов, не принимавших ингибиторы SGLT2 (средняя толщина NIH: 137 ± 32 против 168 ± 39 мкм, $p = 0,02$) [43].

Исследование CANVAS показало, что канаглифлозин увеличивает риск ампутации нижних конечностей, в то время как другие исследования не подтвердили, связано ли лечение ингибитором SGLT2 с ампутацией нижних конечностей [44]. Канаглифлозин может нарушать пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, что может влиять на реэндотелизацию артерий после ЧКВ и играть положительную роль в предотвращении ИСР [45; 46]. С другой стороны, он может усугубить заболевание периферических артерий у пациентов с диабетом за счет ограничения ангиогенеза. Ингибиторы SGLT2 следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска ампутации, особенно у тех, у кого в анамнезе были ампутации или язвы стоп, невропатия или заболевания периферических сосудов [43].

После проведенного аортокоронарного шунтирования результаты применения данной группы препаратов сходны с ЧКВ. Через год наблюдения у пользователей ингибито-

ров SGLT2 наблюдался более низкий уровень всех смертей, сердечных смертей, повторного инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации и инсульта ($p < 0,05$) [47].

В ситуации с острым инфарктом миокарда ингибиторы SGLT2 также показали свою эффективность. Меньший размер инфаркта наблюдался у пациентов, получавших SGLT2i, по сравнению с группой без SGLT2i. При поступлении и спустя 24 ч уровни маркеров воспаления были значительно выше у пациентов, не принимавших SGLT2i, по сравнению с пациентами с SGLT2i, со значительным увеличением уровня нейтрофилов через 24 ч. При многофакторном анализе использование SGLT2i было значимым предиктором снижения воспалительной реакции независимо от возраста, значений креатинина при поступлении и гликемии при поступлении [48].

В целом среди пациентов с диабетом у пользователей SGLT2i наблюдался значительно более низкий уровень MACE через два года, по сравнению с лицами, не использующими SGLT2i [38].

Современные исследования предполагают, что ингибиторы SGLT2 могут быть многообещающим терапевтическим подходом для пациентов с ишемической болезнью сердца, демонстрируя значительные протективные сердечно-сосудистые эффекты с точки зрения как первичной, так и вторичной профилактики MACE.

Ревматологические заболевания.

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что ингибиторы SGLT2 могут приносить пользу в лечении различных ревматологических заболеваний (подагра, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, ревматоидный артрит). Проблемой в изучении терапевтического потенциала этих препаратов в ревматологии является то, что данная когорта пациентов, как правило, исключается из различных клинических исследований, что ограничива-

ет понимание преимуществ этих препаратов для данной группы патологий, однако существуют ограниченные сведения, свидетельствующие о пользе применения ингибиторов SGLT2 у ревматологических пациентов.

Подагра – хроническое заболевание, характеризующееся острыми воспалительными приступами, вызванными отложением кристаллов уратов в суставах и сухожилиях, а иногда и камнями в почках или хронической болезнью почек. Основной предпосылкой развития подагры является гиперурикемия, которая связана со специфическим полиморфизмом генов, регулирующих выработку или выведение мочевой кислоты с мочой или кишечником [49; 50].

Эффекты ингибиторов SGLT2 по снижению мочевой кислоты статистически связаны с их кардиопротекторным и нефропротективным действием. Известно, что SGLT2i снижают риск неблагоприятной сердечной недостаточности и почечных исходов, а также снижают выработку и усиливают выведение мочевой кислоты за счет уменьшения потока через пентозофосфатный путь и увеличения почечной экскреции уратов [51]. Эти эффекты опосредованы действием, вызывающим состояние мимикрии голодания в условиях избытка питательных веществ [52], то есть они подавляют передачу сигналов избытка питательных веществ (mTOR и HIF-1 α) и усиливают передачу сигналов о их недостатке (SIRT1 и AMPK) [53; 54].

Имеются данные о влиянии ингибиторов SGLT2 на частоту развития подагры. Исследование 2020 г. отслеживало 295 907 взрослых в США с СД2, которые стали принимать ингибитор SGLT2 или агонист GLP1 в 2013–2017 гг. У участников группы SGLT2i риск впервые диагностированной подагры был на 36 % ниже [55].

Аналогичное исследование 2021 г. из Тайваня также связало SGLT2i с уменьшени-

ем заболеваемости подагрой, по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (DPP4), лекарствами от диабета, которые не связаны с более низким уровнем уратов в сыворотке. В скорректированном анализе риск подагры был на 11 % ниже в группе применяющих ингибитор SGLT2 [56].

У пациентов, которые принимали ингибиторы SGLT2, реже наблюдались обострения подагры и обращения в отделения неотложной помощи/госпитализации по поводу подагры [57–59].

Данные по применению ингибиторов SGLT2 при системной красной волчанке на данный момент неоднозначны. На ежегодном собрании Американского колледжа ревматологии 2023 г. ученые представили результаты исследования, объектами которого стали пациенты с СКВ, принимавшие ингибиторы SGLT2 ($n = 426$, в том числе 154 человека с волчаночным нефритом) или ингибиторы DPP4 ($n = 865$, в том числе 270 – с волчаночным нефритом). У пациентов, принимавших ингибиторы SGLT2, наблюдался меньший риск серьезных неблагоприятных сердечных событий и прогрессирования поражения почек [60]. При этом у большинства пациентов с волчанкой, принимавших ингибиторы SGLT2, также был сопутствующий СД2, что уже является показанием для использования ингибиторов SGLT2, поэтому только предстоит изучить влияние ингибиторов SGLT2 на пациентов с волчанкой и волчаночным нефритом, у которых нет показаний к назначению данных препаратов по СД2.

В нескольких небольших исследованиях пациентов с волчаночным нефритом была обнаружена хорошая переносимость SGLT2i, показано снижение протеинурии и умеренный положительный эффект на артериальное давление и ИМТ. Не было доказано, что они влияют на активность заболевания [61].

При этом в исследовании на мышях, получавших эмпаглифлозин, уровни мышеч-

ных антител против дцДНК IgG, сывороточного креатинина и протеинурии заметно снижались. При оценке патологии почек введение эмпаглифлозина уменьшало как клубочковые, так и тубулоинтерстициальные повреждения. Уровни экспрессии SGLT2 были повышены и сочетались со снижением синаптоподина в образцах биопсии почек мышей с нефритом. У девяти грызунов с волчаночным нефритом, получавших SGLT2i, было показано значительное снижение протеинурии (от 29,6 до 96,3 %) при сроке наблюдения более двух месяцев. Более того, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) была относительно стабильной во время терапии SGLT2i [62].

Особый интерес в данном исследовании представляет снижение уровня антител, поскольку иммуносупрессивного эффекта в отношении эмпаглифлозина выявлено не было. Однако было доказано, что канаглифлозин способен подавлять воспаление, опосредованное Т-клетками, в двух аутоиммунных когортах людей *ex vivo* – при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. В данном случае лечение канаглифлозином привело к подавлению эффекторной функции Т-клеток периферической крови (потенциально предотвращая репопуляцию воспалительных Т-клеток) и мононуклеарных клеток синовиальной жидкости *ex vivo* [63].

Учитывая сложность патогенеза, индивидуальные особенности метаболизма каждого пациента и ответ на терапию, а также разнообразие ревматологических заболеваний, последующие исследования позволят провести более тщательную оценку эффектов глифлозинов и того, приведут ли они к лучшим клиническим результатам для пациентов.

Антиаритмогенный эффект. Нарушения сердечного ритма связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью, особенно у коморбидных пациентов. В свою очередь СД2 является установленным факто-

ром риска инфаркта миокарда, инсульта, разного рода аритмий. Так, у пациентов с СД2 риск фибрилляции предсердий (ФП) выше на 49 % [64]. Риск ВСС при наличии СД2 повышен как в общей популяции, так и среди различных групп пациентов [65].

Существует ограниченное количество (доклинических или клинических) исследований, в которых особое внимание уделяется антиаритмическому эффекту SGLT2i.

В настоящее время активно оценивается влияние SGLT2i на фибрилляцию предсердий (ФП), трепетание предсердий (ТП), комбинированную ФП/ТП, фибрилляцию желудочков (ФЖ), желудочковую тахикардию (ЖТ), желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), внезапную сердечную смерть (ВСС) и комбинированную ФП/ЖТ/ВСС.

Метаанализ, проведенный Jia Liao et al., в который вошли данные более 88 тыс. пациентов (48 585 принимающих SGLT2i против 39 513 при плацебо), показал, что прием SGLT2i связан со значительно более низким риском развития ФП. Однако не было выявлено значимой связи между SGLT2i и частотой развития данной патологии. Благоприятный эффект SGLT2i, по-видимому, был существенно выражен у пациентов мужского пола с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, принимавших дапаглифлозин, при сроке наблюдения более года [66].

Данные, полученные в DECLARE-TIMI 58, свидетельствуют, что дапаглифлозин снижает частоту эпизодов ФП/ТП у пациентов высокого риска с СД2. Этот эффект наблюдался независимо от анамнеза заболевания пациентом ФП, атеросклеротической сердечно-сосудистой болезнью или СН [67]. Согласно исследованиям, только у пациентов с СН было обнаружено, что прием SGLT2i ассоциирован с погранично более низким риском ВСС, что является клинически значимым. В метаанализе Jia Liao et al. не было обнаружено существенного влияния SGLT2i на дру-

гие желудочковые аритмические исходы [66]. В свою очередь в исследовании DAPA-HF применение SGLT2i привело к снижению частоты желудочковых аритмий (ФЖ, ТЖ, torsade de pointes), реанимированной остановки сердца и ВСС (5,9 против 7,4 %) [68].

Продemonстрировано, что эмпаглифлозин улучшает обработку кальция в клетках HL-1 кардиомиоцитов предсердий мыши с помощью модуляции NLRP3. Многочисленные исследования подтверждают снижение NLRP3/caspase-1/IL-1b-зависимого воспалительного стресса при применении SGLT2i [69].

Исследования показали, что эмпаглифлозин может улучшать структурное и электрическое ремоделирование предсердий, а также функцию митохондрий и митохондриальный биогенез при СД2, и он потенциально может быть использован для профилактики ФП, связанной с СД2 [70; 71]. Кроме того, метаанализ показал, что дапаглифлозин был единственным препаратом SGLT2i, который существенно снижал риск развития ФП или ФП/ТП, в то время как другие препараты SGLT2i оказывали лишь нейтральное действие на эти конечные точки. Это позволяет предположить, что антиаритмические свойства SGLT2i могут быть специфическими для конкретного препарата, а не связанными с классом, тем не менее необходимы дальнейшие исследования [66].

Выводы

Таким образом, негликемические эффекты препаратов группы ингибиторов SGLT2 разнообразны. Препараты обладают противовоспалительным эффектом, повышают экспрессию HIF-1 α и VEGF, что способствует росту сосудов, но при этом в контексте онкологических заболеваний препятствуют пролиферации опухолевых клеток и онкогенезу, останавливая клеточный цикл и индуцируя поздний апоптоз при определенных злокачественных образованиях. Дейст-

вие на ось: беклин-1 – Toll-подобный рецептор 9 (TLR9 – toll-like receptor 9) – сиртуин-3 (SIRT3) – также приводит к кардиопротективному действию у пациентов, получающих химиотерапию. Подавление окислительного стресса при увеличении количества митохондрий посредством повышения экспрессии транскрипционного фактора A обуславливает нейропротективный эффект глифлозинов. Нарушение пролиферации и миграции эндотелиальных и гладкомышечных клеток приводит к снижению частоты рестеноза, снижение образования активных форм кислорода приводит к уменьшению частоты развития МАСЕ. Снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови за счет уменьшения потока через пентозофосфатный путь, увеличение почечной экскреции уратов позволяет высказать мнение об эффективности SGLT2i у части ревматологических пациентов. Снижение NLRP3/caspase-1/IL-1b-зависимого воспалительного стресса совместно с улучшением ремоделирования предсердий действием на метаболизм митохондрий, препятствием окислительному стрессу лежат в основе антиаритмогенного эффекта, снижая вероятность развития ФП и ТП у пациентов. Несомненно, для одобрения препаратов группы ингибиторов SGLT2 с целью применения их в онкологии, ревматологии, неврологии и кардиологии при указанных выше состояниях необходимы дальнейшие фундаментальные и клинические исследования, однако первые шаги к осмыслению экстрагликемических механизмов действия глифлозинов и к доказательству потенциала их пользы для пациентов разного профиля уже совершены.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Nauck M.A. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of

type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 1335–80. DOI: 10.2147/DDDT.S50773

2. *Cowie M.R., Fisher M.* SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17 (12): 761–772. DOI: 10.1038/s41569-020-0406-8

3. *Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Matthews M., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Inzucchi S.E.; EMPA-REG OUTCOME Investigators.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373 (22): 2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoal504720

4. *Timmis A., Vardas P., Townsend N., Torbica A., Katus H., De Smedt D., Gale C.P., Maggioni A.P., Petersen S.E., Huculeci R., Kazakiewicz D., de Benito Rubio V., Ignatiuk B., Raisi-Estabragh Z., Paulak A., Karagiannidis E., Treskes R., Gaita D., Beltrame J.F., McConnachie A., Bardinet I., Graham I., Flather M., Elliott P., Mossialos E.A., Weidinger F., Achenbach S.; Atlas Writing Group, European Society of Cardiology.* European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 2022; 43 (8): 716–799. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab892

5. *Shukla V., Shakya A.K., Perez-Pinzon M.A., Dave K.R.* Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J Neuroinflammation.* 2017; 14 (1): 21. DOI: 10.1186/s12974-016-0774-5

6. *Shim B., Stokum J.A., Moyer M., Tsymbalyuk N., Tsymbalyuk O., Keledjian K., Ivanova S., Tosun C., Gerzanich V., Simard J.M.* Canagliflozin, an Inhibitor of the Na⁺-Coupled D-Glucose Cotransporter, SGLT2, Inhibits Astrocyte Swelling and Brain Swelling in Cerebral Ischemia. *Cells* 2023; 12: 2221. DOI: 10.3390/cells12182221

7. *Andreadou I., Efentakis P., Balafas E., Togliatto G., Davos C.H., Varela A., Dimitriou C.A., Nikolaou P.E., Maratou E., Lambadiari V., Ikonomidis I., Kostomitsopoulos N., Brizzi M.F.,*

Dimitriadis G., Iliodromitis E.K. Empagliflozin Limits Myocardial Infarction in Vivo and Cell Death in Vitro: Role of STAT3, Mitochondria, and Redox Aspects. *Front Physiol.* 2017; 8: 1077. DOI: 10.3389/fphys.2017.01077

8. *Abdel-Latif R.G., Rifaai R.A., Amin E.F.* Empagliflozin alleviates neuronal apoptosis induced by cerebral ischemia/reperfusion injury through HIF-1 α /VEGF signaling pathway. *Arch Pharm Res.* 2020; 43 (5): 514–525. DOI: 10.1007/s12272-020-01237-y

9. *Amin E.F., Rifaai R.A., Abdel-Latif R.G.* Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020; 34 (5): 548–558. DOI: 10.1111/fcp.12548

10. *Hayden M.R., Grant D.G., Aroor A.R., DeMarco V.G.* Empagliflozin Ameliorates Type 2 Diabetes-Induced Ultrastructural Remodeling of the Neurovascular Unit and Neuroglia in the Female db/db Mouse. *Brain Sci.* 2019; 9 (3): 57. DOI: 10.3390/brainsci9030057

11. *Vercalsteren E., Karampatsi D., Buizza C., Nyström T., Klein T., Paul G., Patrone C., Darsalia V.* The SGLT2 inhibitor Empagliflozin promotes post-stroke functional recovery in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2024; 23 (1): 88. DOI: 10.1186/s12933-024-02174-6

12. *Vercalsteren E., Karampatsi D., Buizza C., Nyström T., Klein T., Paul G., Patrone C., Darsalia V.* The SGLT2 inhibitor Empagliflozin promotes post-stroke functional recovery in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2024; 23 (1): 88. DOI: 10.1186/s12933-024-02174-6

13. *Jiang Y., Han J., Li Y., Wu Y., Liu N., Shi S.X., Lin L., Yuan J., Wang S., Ning M.M., Dumont A.S., Wang X.* Delayed rFGF21 Administration Improves Cerebrovascular Remodeling and White Matter Repair After Focal Stroke in Diabetic Mice. *Transl Stroke Res.* 2022; 13 (2): 311–325. DOI: 10.1007/s12975-021-00941-1

14. Dordoe C., Chen K., Huang W., Chen J., Hu J., Wang X., Lin L. Roles of Fibroblast Growth Factors and Their Therapeutic Potential in Treatment of Ischemic Stroke. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 671131. DOI: 10.3389/fphar.2021.671131
15. Jiang Y., Liu N., Wang Q., Yu Z., Lin L., Yuan J., Guo S., Abn B.J., Wang X.J., Li X., Lo E.H., Sun X., Wang X. Endocrine Regulator rFGF21 (Recombinant Human Fibroblast Growth Factor 21) Improves Neurological Outcomes Following Focal Ischemic Stroke of Type 2 Diabetes Mellitus Male Mice. *Stroke.* 2018; 49 (12): 3039–3049. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022119
16. Flippo K.H., Potthoff M.J. Metabolic Messengers: FGF21. *Nat Metab.* 2021; 3 (3): 309–317. DOI: 10.1038/s42255-021-00354-2
17. Wang Z., Leng Y., Wang J., Liao H.M., Bergman J., Leeds P., Kozikowski A., Chuang D.M. Tubastatin A, an HDAC6 inhibitor, alleviates stroke-induced brain infarction and functional deficits: potential roles of α -tubulin acetylation and FGF-21 up-regulation. *Sci Rep.* 2016; 6: 19626. DOI: 10.1038/srep19626
18. Gough S.M., Casella A., Ortega K.J., Hackam A.S. Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies. *Front Nutr.* 2021; 8: 782657. DOI: 10.3389/fnut.2021.782657
19. Gibson C.L., Murphy A.N., Murphy S.P. Stroke outcome in the ketogenic state—a systematic review of the animal data. *J Neurochem.* 2012; 123 Suppl 2 (0 2): 52–7. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07943.x
20. Takashima M., Nakamura K., Kiyohara T., Wakisaka Y., Hidaka M., Takaki H., Yamanaka K., Shibahara T., Wakisaka M., Ago T., Kitazono T. Low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ameliorates ischemic brain injury in mice through pericyte protection without glucose-lowering effects. *Commun Biol.* 2022; 5 (1): 653. DOI: 10.1038/s42003-022-03605-4
21. Oh C.M., Cho S., Jang J.Y., Kim H., Chun S., Choi M., Park S., Ko Y.G. Cardioprotective Potential of an SGLT2 Inhibitor Against Doxorubicin-Induced Heart Failure. *Korean Circ J.* 2019; 49 (12): 1183–1195. DOI: 10.4070/kcj.2019.0180
22. Chen M. Empagliflozin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by activating AMPK/SIRT-1/PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis. *Toxicol Res (Camb).* 2023; 12 (2): 216–223. DOI: 10.1093/toxres/tfad007
23. Quagliariello V., De Laurentiis M., Rea D., Barbieri A., Monti M.G., Carbone A., Paccone A., Altucci L., Conte M., Canale M.L., Botti G., Maurea N. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20 (1): 150. DOI: 10.1186/s12933-021-01346-y
24. Barış V.Ö., Dinçsoy A.B., Gedikli E., Zırh S., Müftüoğlu S., Erdem A. Empagliflozin Significantly Prevents the Doxorubicin-induced Acute Cardiotoxicity via Non-antioxidant Pathways. *Cardiovasc Toxicol.* 2021; 21 (9): 747–758. DOI: 10.1007/s12012-021-09665-y
25. Dabour M.S., George M.Y., Daniel M.R., Blaes A.H., Zordoky B.N. The Cardioprotective and Anticancer Effects of SGLT2 Inhibitors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2024; 6 (2): 159–182. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.01.007
26. Liu Y., Wei X., Wu M., Xu J., Xu B., Kang L. Cardioprotective Roles of β -Hydroxybutyrate Against Doxorubicin Induced Cardiotoxicity. *Front Pharmacol.* 2021; 11: 603596. DOI: 10.3389/fphar.2020.603596
27. Wang C.Y., Chen C.C., Lin M.H., Su H.T., Ho M.Y., Yeh J.K., Tsai M.L., Hsieh I.C., Wen M.S. TLR9 Binding to Beclin 1 and Mitochondrial SIRT3 by a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Protects the Heart from Doxorubicin Toxicity. *Biology (Basel).* 2020; 9 (11): 369. DOI: 10.3390/biology9110369
28. Tran S., Fairlie W.D., Lee E.F. BECLIN1: Protein Structure, Function and Regulation. *Cells.* 2021; 10 (6): 1522. DOI: 10.3390/cells10061522

29. Karapetyan L., Luke J.J., Davar D. Toll-Like Receptor 9 Agonists in Cancer. *Onco Targets Ther.* 2020; 13: 10039–10060. DOI: 10.2147/OTT.S247050
30. Chen J., Chen S., Zhang B., Liu J. SIRT3 as a potential therapeutic target for heart failure. *Pharmacol Res.* 2021; 165: 105432. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105432
31. Abdel-Qadir H., Carrasco R., Austin P.C., Chen Y., Zhou L., Fang J., Su H.M.H., Lega I.C., Kaul P., Neilan T.G., Thavendiranathan P. The Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Anthracycline-Treated Patients With Cancer. *JACC CardioOncol.* 2023; 5 (3): 318–328. DOI: 10.1016/j.jaccao.2023.03.011
32. Nakachi S., Okamoto S., Tamaki K., Nomura I., Tomihama M., Nishi Y., Fukushima T., Tanaka Y., Morishima S., Imamura M., Maeda S., Tsutsui M., Matsushita M., Masuzaki H. Impact of anti-diabetic sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on tumor growth of intractable hematological malignancy in humans. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie.* 2022; 149: 112864. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112864
33. Mobite P., Lokwani D.K., Sakle N.S. Exploring the therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in cancer treatment: integrating in silico and in vitro investigations. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2024; 397 (8): 6107–6119. DOI: 10.1007/s00210-024-03021-x
34. Luo J., Hendryx M., Dong Y. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and non-small cell lung cancer survival. *Br J Cancer.* 2023; 128 (8): 1541–1547. DOI: 10.1038/s41416-023-02177-2
35. Hendryx M., Dong Y., Ndeke J.M., Luo J. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor initiation and hepatocellular carcinoma prognosis. *PLoS One* 2022; 17 (9): e0274519. DOI: 10.1371/journal.pone.0274519
36. Kuo H.H., Wang K.T., Chen H.H., Lai Z.Y., Lin P.L., Chuang Y.J., Liu L.Y. Cardiovascular outcomes associated with SGLT2 inhibitor therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2024; 16 (1): 108. DOI: 10.1186/s13098-024-01354-4
37. Zhang Z., Dalan R., Hu Z., Wang J.W., Chew N.W., Poh K.K., Tan R.S., Soong T.W., Dai Y., Ye L., Chen X. Reactive Oxygen Species Scavenging Nanomedicine for the Treatment of Ischemic Heart Disease. *Adv Mater.* 2022; 34 (35): e2202169. DOI: 10.1002/adma.202202169
38. D'Onofrio N., Sardu C., Trotta M.C., Scisciola L., Turriziani F., Ferraraccio F., Panarese I., Petrella L., Fanelli M., Modugno P., Massetti M., Marfella L.V., Sasso F.C., Rizzo M.R., Barbieri M., Furbatto F., Minicucci F., Mauro C., Federici M., Balestrieri M.L., Paolisso G., Marfella R. Sodium-glucose co-transporter2 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: Effects of sodium-glucose co-transporter2 inhibitor treatment. *Mol Metab.* 2021; 54: 101337. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101337
39. Sánchez-García A., Simental-Mendía M., Millán-Alanís J.M., Simental-Mendía L.E. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020; 160: 105068. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105068
40. Sawada T., Uzu K., Hashimoto N., Onishi T., Takaya T., Shimane A., Taniguchi Y., Yasaka Y., Obara T., Kawai H. Empagliflozin's Ameliorating Effect on Plasma Triglycerides: Association with Endothelial Function Recovery in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2020; 27 (7): 644–656. DOI: 10.5551/jat.50807
41. Lee H.F., Chan Y.H., Chuang C., Li P.R., Yeh Y.H., Hsiao F.C., Peng J.R., See L.C. Cardiovascular, renal, and lower limb outcomes in patients with type 2 diabetes after percutaneous coronary intervention and treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors vs. dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Eur Heart J Cardiovasc*

Pharmacother. 2023; 9 (4): 301–310. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvad004

42. Zhang Q., Deng Z., Li T., Chen K., Zeng Z. SGLT2 inhibitor improves the prognosis of patients with coronary heart disease and prevents in-stent restenosis. *Front Cardiovasc Med.* 2024; 10: 1280547. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1280547

43. Hashikata T., Ikutomi M., Jimba T., Shindo A., Kakuda N., Katsushika S., Yokoyama M., Kisbi M., Sato T., Matsushita M., Obnishi S., Yamasaki M. Empagliflozin attenuates neointimal hyperplasia after drug-eluting-stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Heart Vessels.* 2020; 35 (10): 1378–1389. DOI: 10.1007/s00380-020-01621-0

44. Heyward J., Mansour O., Olson L., Singh S., Alexander G.C. Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15 (6): e0234065. DOI: 10.1371/journal.pone.0234065

45. Peyton K.J., Behnammanesh G., Durante G.L., Durante W. Canagliflozin Inhibits Human Endothelial Cell Inflammation through the Induction of Heme Oxygenase-1. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (15): 8777. DOI: 10.3390/ijms23158777

46. Behnammanesh G., Durante G.L., Khanna Y.P., Peyton K.J., Durante W. Canagliflozin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration: Role of heme oxygenase-1. *Redox Biol.* 2020; 32: 101527. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101527

47. Sardu C., Massetti M., Testa N., Martino L.D., Castellano G., Turriziani F., Sasso F.C., Torella M., De Feo M., Santulli G., Paolisso G., Marfella R. Effects of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors (SGLT2-I) in Patients With Ischemic Heart Disease (IHD) Treated by Coronary Artery Bypass Grafting via MiECC: Inflammatory Burden, and Clinical Outcomes at 5 Years of Follow-Up. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 777083. DOI: 10.3389/fphar.2021.777083.

48. Paolisso P., Bergamaschi L., Santulli G., Gallinoro E., Cesaro A., Gragnano F., Sardu C.,

Mileva N., Foà A., Armillotta M., Sansonetti A., Amicone S., Impellizzeri A., Casella G., Mauro C., Vassilev D., Marfella R., Calabrò P., Barbato E., Pizzi C. Infarct size, inflammatory burden, and admission hyperglycemia in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with SGLT2-inhibitors: a multicenter international registry. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21 (1): 77. DOI: 10.1186/s12933-022-01506-8

49. Leask M.P., Merriman T.R. The genetic basis of urate control and gout: Insights into molecular pathogenesis from follow-up study of genome-wide association study loci. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021; 35 (4): 101721. DOI: 10.1016/j.berh.2021.101721

50. Boocock J., Leask M., Okada Y.; Asian Genetic Epidemiology Network (AGEN) Consortium; Matsuo H., Kawamura Y., Shi Y., Li C., Mount D.B., Mandal A.K., Wang W., Cadzow M., Gosling A.L., Major T.J., Horsfield J.A., Choi H.K., Fadason T., O'Sullivan J., Stahl E.A., Merriman T.R. Genomic dissection of 43 serum urate-associated loci provides multiple insights into molecular mechanisms of urate control. *Hum Mol Genet.* 2020; 29 (6): 923–943. DOI: 10.1093/hmg/ddaa013

51. Packer M. Hyperuricemia and Gout Reduction by SGLT2 Inhibitors in Diabetes and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2024; 83 (2): 371–381. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.10.030

52. Packer M. SGLT2 Inhibitors Produce Cardiorenal Benefits by Promoting Adaptive Cellular Reprogramming to Induce a State of Fasting Mimicry: A Paradigm Shift in Understanding Their Mechanism of Action. *Diabetes Care.* 2020; 43 (3): 508–511. DOI: 10.2337/dci19-0074

53. Packer M. Foetal recapitulation of nutrient surplus signalling by O-GlcNAcylation and the failing heart. *Eur J Heart Fail.* 2023; 25 (8): 1199–1212. DOI: 10.1002/ehf.2972

54. Packer M. Fetal Reprogramming of Nutrient Surplus Signaling, O-GlcNAcylation, and the Evolution of CKD. *J Am Soc Nephrol.*

2023; 34 (9): 1480–1491. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000177

55. Yokose C., McCormick N., Abbisbek A., Dalbeth N., Pascart T., Lioté F., Gaffo A., Fitzgerald J., Terkeltaub R., Sise M.E., Januzzi J.L., Wexler D.J., Choi H.K. The clinical benefits of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in people with gout. *Nat Rev Rheumatol.* 2024; 20 (4): 216–231. DOI: 10.1038/s41584-024-01092-x

56. Chung M.C., Hung P.H., Hsiao P.J., Wu L.Y., Chang C.H., Wu M.J., Shieh J.J., Chung C.J. Association of Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and Incidence of Gout in Taiwan. *JAMA Netw Open.* 2021; 4 (11): e2135353. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35353

57. McCormick N., Yokose C., Wei J., Lu N., Wexler D.J., Aviña-Zubieta J.A., De Vera M.A., Zhang Y., Choi H.K. Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Recurrent Gout Flares and Gout-Primary Emergency Department Visits and Hospitalizations: A General Population Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2023; 176 (8): 1067–1080. DOI: 10.7326/M23-0724

58. Wei J., Choi H.K., Dalbeth N., Li X., Li C., Zeng C., Lei G., Zhang Y. Gout Flares and Mortality After Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Treatment for Gout and Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2023; 6 (8): e2330885. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.30885

59. Wood D.T., Waterbury N.V., Lund B.C. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and gout risk: a sequence symmetry analysis. *Clin Rheumatol.* 2023; 42 (9): 2469–2475. DOI: 10.1007/s10067-023-06647-z

60. Dotinga R. SGLT2 Inhibitors Begin to Show Therapeutic Potential in Rheumatology. *Medscape. Rheumatology* 2024; 5.

61. Wagner B.R., Rao P.S. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: are they ready for prime time in the management of lupus nephritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2024; 36 (3): 163–168. DOI: 10.1097/BOR.0000000000001002

62. Zhao X.Y., Li S.S., He Y.X., Yan L.J., Lv F., Liang Q.M., Gan Y.H., Han L.P., Xu H.D., Li Y.C., Qi Y.Y. SGLT2 inhibitors alleviated podocyte damage in lupus nephritis by decreasing inflammation and enhancing autophagy. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82 (10): 1328–1340. DOI: 10.1136/ard-2023-224242

63. Jenkins B.J., Blagih J., Ponce-Garcia F.M., Canavan M., Gudgeon N., Eastham S., Hill D., Hanlon M.M., Ma E.H., Bishop E.L., Rees A., Cronin J.G., Jury E.C., Dimeloe S.K., Veale D.J., Thornton C.A., Vousden K.H., Finlay D.K., Fearon U., Jones G.W., Sinclair L.V., Vincent E.E., Jones N. Canagliflozin impairs T cell effector function via metabolic suppression in autoimmunity. *Cell Metab.* 2023; 35 (7): 1132–1146.e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.05.001

64. Xiong Z., Liu T., Tse G., Gong M., Gladding P.A., Smaill B.H., Stiles M.K., Gillis A.M., Zhao J. A Machine Learning Aided Systematic Review and Meta-Analysis of the Relative Risk of Atrial Fibrillation in Patients With Diabetes Mellitus. *Front Physiol.* 2018; 9: 835. DOI: 10.3389/fphys.2018.00835

65. Aune D., Schlesinger S., Norat T., Riboldi E. Diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac death: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28 (6): 543–556. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.02.011

66. Liao J., Ebrahimi R., Ling Z., Meyer C., Martinek M., Sommer P., Futyma P., Di Vece D., Schratte A., Acou W.J., Zhu L., Kiuchi M.G., Liu S., Yin Y., Pürerfellner H., Templin C., Chen S. Effect of SGLT-2 inhibitors on arrhythmia events: insight from an updated secondary analysis of > 80,000 patients (the SGLT2i-Arrhythmias and Sudden Cardiac Death). *Cardiovasc Diabetol.* 2024; 23 (1): 78. DOI: 10.1186/s12933-024-02137-x

67. Zelniker T.A., Bonaca M.P., Furtado R.H.M., Mosenzon O., Kuder J.F., Murphy S.A., Bhatt D.L., Leiter L.A., McGuire D.K., Wilding J.P.H., Budaj A., Kiss R.G., Padilla F., Gause-Nilsson I.,

Langkilde A.M., Raz I., Sabatine M.S., Wiviott S.D. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020; 141 (15): 1227–1234. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183

68. *Curtain J.P., Docherty K.F., Jhund P.S., Petrie M.C., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski P., Sabatine M.S., Bengtsson O., Langkilde A.M., Sjöstrand M., Solomon S.D., McMurray J.J.V.* Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J*. 2021; 42 (36): 3727–3738. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab560

69. *Gawatto M., Saljic A., Li N., Abu-Taba I., Jespersen T., Linz D., Nattel S., Heijman J., Fender A., Dobrev D.* Adiposity-associated atrial fibrillation: molecular determinants, mechanisms, and clinical significance. *Cardiovasc Res*. 2023; 119 (3): 614–630. DOI: 10.1093/cvr/cvac093

70. *Habibi J., Aroor A.R., Sowers J.R., Jia G., Hayden M.R., Garro M., Barron B., Mayoux E., Rector R.S., Whaley-Connell A., DeMarco V.G.* Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16 (1): 9. DOI: 10.1186/s12933-016-0489-z

71. *Shao Q., Meng L., Lee S., Tse G., Gong M., Zhang Z., Zhao J., Zhao Y., Li G., Liu T.* Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat

diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18 (1): 165. DOI: 10.1186/s12933-019-0964-4

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Сорокина Ю.А., Кондратьева А.Р., Занозина О.В. – концепция статьи.

Кондратьева А.Р., Хазова Е.А., Лобанова А.В. – концепция и дизайн исследования.

Кондратьева А.Р., Хазова Е.А., Лобанова А.В., Занозина О.В., Сорокина Ю.А. – написание текста.

Кондратьева А.Р., Хазова Е.А., Лобанова А.В., Занозина О.В., Сорокина Ю.А. – сбор и обработка материала.

Кондратьева А.Р., Хазова Е.А., Лобанова А.В., Занозина О.В., Сорокина Ю.А. – обзор литературы.

Кондратьева А.Р., Хазова Е.А., Лобанова А.В., Занозина О.В., Сорокина Ю.А., Мосина А.А. – анализ материала.

Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Мосина А.А. – редактирование.

Сорокина Ю.А., Занозина О.В. – утверждение окончательного варианта статьи.

Поступила: 02.07.2024

Одобрена: 09.09.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Современные перспективы применения препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа / А.Р. Кондратьева, Е.А. Хазова, А.В. Лобанова, Ю.А. Сорокина, А.А. Мосина, О.В. Занозина // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 92–108. DOI: 10.17816/pmj41692-108

Please cite this article in English as: Kondratieva A.R., Khazova E.A., Lobanova A.V., Sorokina Yu.A., Mosina A.A., Zanozina O.V. Contemporary prospects for the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 92-108. DOI: 10.17816/pmj41692-108

Научный обзор

УДК 616.34-008.87-053.2

DOI: 10.17816/pmj416109-119

КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ: МЕТАБОЛИЗМ, ФУНКЦИИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

А.А. Иванов*, И.А. Трошина, Т.И. Голубева, М.С. Михайлов

Тюменский государственный медицинский университет, Российская Федерация

SHORT-CHAIN FATTY ACIDS: METABOLISM, FUNCTIONS AND DIAGNOSTIC CAPACITY IN METABOLIC DISORDERS

A.A. Ivanov*, I.A. Troshina, T.I. Golubeva, M.S. Mikhailov

Tyumen State Medical University, Russian Federation

Проанализирована роль короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), таких как ацетат, пропионат и бутират, в поддержании здоровья желудочно-кишечного тракта, метаболизма и в развитии метаболических заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).

КЦЖК образуются в результате ферментации пищевых волокон кишечной микробиотой и играют ключевую роль в регуляции множества процессов. Ацетат, пропионат и бутират влияют на метаболизм глюкозы и липидов, чувствительность к инсулину и воспалительные реакции. При НАЖБП и других метаболических нарушениях наблюдаются изменения в уровне фекальных и циркулирующих КЦЖК, что свидетельствует об их потенциале как диагностических биомаркеров. Противоречивые данные относительно их концентрации при различных стадиях заболеваний подчеркивают необходимость дальнейшего исследования для понимания их роли в патогенезе. Ось «кишечник – печень» и связь с микробными метаболитами, такими как КЦЖК, играют важную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП.

© Иванов А.А., Трошина И.А., Голубева Т.И., Михайлов М.С., 2024

тел. +7 982 943 59 39

e-mail: AleAndrIvanov@yandex.com

[Иванов А.А. (*контактное лицо) – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8029-8825; Трошина И.А. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-7772-8302; Голубева Т.И. – кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-3909-5364; Михайлов М.С. – врач-терапевт, ORCID: 0009-0002-2254-7405].

© Ivanov A.A., Troshina I.A., Golubeva T.I., Mikhailov M.S., 2024

tel. +7 982 943 59 39

e-mail: AleAndrIvanov@yandex.com

[Ivanov A.A. (*contact person) – Assistant of the Department of Hospital Therapy with the Course in Endocrinology, orcid.org/0000-0002-8029-8825; Troshina I.A. – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the Course in Endocrinology, ORCID ID: 0000-0002-7772-8302; Golubeva T.I. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course in Endocrinology, Endocrinologist, ORCID ID: 0000-0002-3909-5364; Mikhailov M.S. – Therapist, ORCID: 0009-0002-2254-7405].

КЦЖК могут служить перспективными диагностическими маркерами для оценки метаболических нарушений, включая НАЖБП, ожирение и диабет. Их концентрации в различных биологических средах свидетельствуют о состоянии микробиоты и могут помочь в ранней диагностике и мониторинге прогрессирования метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова. Короткоцепочечные жирные кислоты, ацетат, пропионат, бутират, микробиота кишечника, метаболические заболевания, ось кишечник – печень, НАЖБП, биомаркеры.

The purpose of this review is to analyze the role of short-chain fatty acids (SCFAs), such as acetate, propionate, and butyrate, in maintaining gastrointestinal health, metabolism, and the development of metabolic diseases, including obesity, type 2 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

SCFAs are produced as a result of dietary fibers fermentation by gut microbiota and play a key role in the regulation of numerous processes. Acetate, propionate, and butyrate influence glucose and lipid metabolism, insulin sensitivity, and inflammatory responses. In NAFLD and other metabolic disorders, changes in fecal and circulating SCFA levels are observed, and this fact suggests their potential as diagnostic biomarkers. Conflicting data concerning SCFA concentrations in different stages of diseases make further research necessary to understand their role in pathogenesis. The gut-liver axis and the connection with microbial metabolites, such as SCFAs, play a significant role in the development and progression of NAFLD.

SCFAs may serve as promising diagnostic markers for assessing metabolic disorders, including NAFLD, obesity, and diabetes. Their concentrations in various biological samples provide important insights into the state of gut microbiota and can aid in early diagnosis and monitoring of metabolic disease progression and cardiovascular complications.

Keywords. Short-chain fatty acids, acetate, propionate, butyrate, gut microbiota, metabolic diseases, gut-liver axis, NAFLD, biomarkers.

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт человека содержит огромную популяцию микробов, состоящую из триллионов организмов и сотен видов, каждый из которых обладает набором гидролаз, необходимых для ферментации неперевариваемых углеводов [1]. Микробная ферментация полисахаридов наиболее активно происходит в толстой кишке, где ежедневно вырабатывается около 300 ммоль короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), из которых только 10 ммоль выводится из организма [2]. Основными образующимися КЦЖК являются ацетат, пропионат и бутират в соотношении 60: 25: 15 соответственно [3]. Бутират играет ключевую роль, являясь основным источником энергии для клеток толстого кишечника и способствуя укреплению эпителия, снижению воспаления и улучшению абсорбции электролитов [4]. Кроме того, диссоциированная масляная

кислота легко проникает в цитоплазму, ингибируя репликацию ДНК и подавляя системы транспорта питательных веществ бактерий, оказывая антибактериальное действие [5]. Пропионат способствует снижению липогенеза, уровня холестерина и снижению риска онкологических заболеваний, а ацетат, в свою очередь, влияет на метаболизм холина, стимулируя выработку гормонов кишечника, таких как глюкагоноподобный пептид-1 [7].

Для поиска актуальных исследований, посвящённых роли КЦЖК в здоровье человека, был проведён поиск в базах данных PubMed, MEDLINE и Google Scholar. Были использованы ключевые слова и логические операторы, такие как «короткоцепочечные жирные кислоты», «бутират», «ацетат», «пропионат», «НАЖБП», «метаболическое здоровье». Включены статьи, описывающие влияние КЦЖК на метаболизм человека. Исключены обзоры и исследования, не со-

ответствующие теме обзора. Из статей привлекались ключевые данные: характеристики исследований, демография участников, вмешательства и основные результаты.

КЦЖК И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Метаболические расстройства, включая ожирение, диабет 2-го типа (СД2) и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), представляют собой существенные проблемы для здоровья во всем мире [8–10]. Ключевым моментом в патофизиологии этих состояний является сложное взаимодействие между микробиотой кишечника и КЦЖК, которые оказывают глубокое влияние на метаболизм хозяина. Дисбаланс в микробных сообществах кишечника является критическим фактором развития распространенных метаболических расстройств у людей [11]. КЦЖК играют жизненно важную роль в регулировании прогрессирования НАЖБП через пять ключевых путей. Во-первых, КЦЖК являются естественными ингибиторами гистонацетилаз (HDAC) в Т-клетках, что позволяет модулировать воспаление, подавляя иммунный ответ Т-клеток [12]. Более того, КЦЖК взаимодействуют с рецепторами, сопряженными с G-белками (GPR41, GPR43, GPR109A), которые экспрессируются в эпителиальных клетках кишечника и иммунных клетках [13]. Например, КЦЖК активируют GPR41 и GPR43, воздействуя на поверхность эндокринных клеток кишечника, что способствует секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), а также подавляет перистальтику кишечника и секрецию желудочного сока, контролируя аппетит и пищевое потребление, что, в свою очередь, влияет на окисление липидов в печени [14–16]. Одновременно КЦЖК активируют бурую жировую ткань, что влияет на расход энергии и способствует снижению веса [17]. КЦЖК также регулируют функцию митохондрий печени, подавляют накопление жира и восстанавливают

инсулинорезистентность [18]. Кроме того, КЦЖК играют ключевую роль в поддержании гомеостаза энергетического цикла в организме и способствуют метаболическому балансу печени [19]. Микробиота кишечника (МК) преобразует диетическую клетчатку в пируват через гликолиз, а затем превращает пируват в ацетат, пропионат и бутират через пути ацетил-СоА, молочной кислоты и сукцината соответственно. Во-первых, КЦЖК в качестве ингибиторов HDAC регулируют воспалительный ответ при НАЖБП. Во-вторых, КЦЖК связываются с GPR41 и GPR43, чтобы стимулировать секрецию GLP-1 из эндокринных L-клеток кишечника и ограничивать стеатоз. В-третьих, КЦЖК активируют бурую жировую ткань, что улучшает метаболизм при НАЖБП. В-четвертых, КЦЖК регулируют функцию митохондрий печени. В-пятых, КЦЖК поддерживают циркуляцию энергии в организме и способствуют метаболическому балансу в печени.

ОСЬ «КИШЕЧНИК – ПЕЧЕНЬ» КАК НОВЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ОРГАН

Ось «кишечник – печень», рассматриваемая как «новый виртуальный метаболический орган», привлекает все большее внимание в последние годы [20]. Под кишечно-печеночной осью подразумевается двусторонняя связь, установленная между кишечником и печенью через портальную циркуляцию [21]. Хотя микробиота находится непосредственно в кишечнике, она также регулирует функции печени через микробные компоненты и метаболиты, действуя на печень посредством кишечно-печеночной оси [22]. Из-за двусторонней коммуникации кишечно-печеночной оси печень может продолжать подвергаться влиянию метаболитов и компонентов, получаемых из кишечника. Исследования показали, что нарушение барьера кишечника позволяет вредным веществам, таким как липополисахариды (ЛПС), этанол и другие

токсичные вещества, проникать в печень, что наносит ущерб ее функции. Накопленные данные показывают, что короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) поддерживают целостность барьера кишечника, регулируя фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), усиливая интестинальные плотные соединения и активность иммунных клеток. Бутират увеличивает уровень HIF в эпителиальных клетках, а стабильность различных уровней HIF имеет решающее значение для усиления эпителиального барьера [23]. Обработка бутиратом может улучшить барьерную функцию клеток с выключением HIF-1 β , демонстрируя компенсаторную функцию КЦЖК по отношению к HIF [24]. К сожалению, конкретные механизмы взаимодействия КЦЖК и HIF все еще неясны. Более того, бутират также может избирательно увеличивать уровень белков плотных соединений, таких как клаудин-1 и зонулин, активируя сигнальные пути для улучшения эпителиального барьера [25; 26]. Известно, что барьерная функция эпителиальных клеток является первой линией защиты кишечника, следовательно, КЦЖК могут служить защитными сигнальными молекулами для «первой линии защиты», подавляя воспалительную реакцию печени и облегчая возникновение и развитие НАЖБП.

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение представляет значительный риск для развития различных хронических заболеваний, включая СД2, инсулинорезистентность, НАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания [27]. Интересно, что у людей с ожирением были выявлены изменения концентраций кишечных КЦЖК, особенно пропионата. В исследовании, проведенном среди мексиканских детей, показано, что у детей с избыточным весом и ожирением наблюдались более низкие концентрации фекального пропионата и бутирата, по сравнению с соответ-

ствующими данными их сверстников с нормальным весом [28]. Недавно опубликованное исследование изучило группы африканского происхождения из различных регионов и обнаружило различия в составе кишечной микробиоты и предсказанных функциях, связанных с ожирением и географией населения [29]. В исследовании было установлено, что концентрации фекальных КЦЖК обратно коррелируют с микробным разнообразием и ожирением. В то же время другие исследования связали ожирение с более высокими концентрациями фекальных КЦЖК, по сравнению с таковыми у худых людей [30; 31]. В исследовании, проведенном в Нидерландах, было обнаружено, что у людей с избыточным весом и ожирением наблюдаются повышенные концентрации фекальных КЦЖК, по сравнению с данными худых людей, что может указывать на усиленное микробное извлечение энергии. Действительно, в предыдущем исследовании, проведенном в 2018 г., среди 441 взрослого была выявлена корреляция между более высокими уровнями фекальных КЦЖК и ожирением [32]. Чрезмерная продукция КЦЖК может способствовать набору веса, несмотря на их обычно полезные эффекты [30]. Однако эти данные спорны из-за возможных колебаний концентраций КЦЖК и более широких изменений микробиоты в кишечной микробной экосистеме [33]. Многочисленные исследования изучали роль КЦЖК в развитии ожирения, проводя эксперименты на людях, а также *in vitro* и *in vivo* исследования на животных. В исследованиях *in vitro* было показано, что лечение ацетатом и пропионатом может стимулировать экспрессию ключевых метаболических регуляторов, способствующих липолизу [34; 35]. Исследования на животных показали, что добавление КЦЖК может противодействовать набору веса и жира, при этом такие методы, как лечение бутиратом натрия, приводят к снижению веса за счет увеличения энергозатрат и окисления жиров [36].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

Исследования, проведенные среди людей различных этнических групп, показали, что у пациентов с СД2 наблюдается снижение уровня бактерий, продуцирующих КЦЖК. Это связано с инсулинорезистентностью и прогрессированием СД2, а также может способствовать воспалению кишечника [37]. Что касается микробных метаболитов, то КЦЖК оказывают разнообразные эффекты на различные участки, регулирующие метаболизм глюкозы. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что КЦЖК действуют в качестве стимуляторов секреции глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), что, в свою очередь, усиливает чувство насыщения через ось «кишечник – мозг». Следовательно, они могут косвенно снижать аппетит и последующее потребление пищи, уменьшая риск набора веса, известного фактора предрасположенности к СД2. Исследования показали, что ацетат может снижать фосфорилирование гормончувствительной липазы в мультипотентных адипоцитах стволовых клеток, полученных из жировой ткани человека [38]. Ацетат и бутират активируют рецепторы GPR43 и GPR41 на клетках кишечника крыс, стимулируя секрецию инсулина и GLP-1, модулируя метаболизм липидов крови, снижая уровень глюкозы в периферической крови, замедляя кишечный транзит, уменьшая опорожнение желудка, потребление пищи и моторику кишечника [39]. Ацетат и бутират активируют рецепторы GPR43 и GPR41 на клетках кишечника, способствуя секреции инсулина, GLP-1 и пептида YY, что помогает модулировать метаболизм липидов крови и снижать уровень глюкозы в периферической крови [40; 41]. Было выявлено, что КЦЖК подавляют гликолиз и глюконеогенез в печени, одновременно увеличивая синтез гликогена и окисление жирных кислот [42]. Кроме того, КЦЖК улучшали поглощение

глюкозы в скелетной мускулатуре и жировой ткани за счет увеличения экспрессии глюкозного транспортера 4-го типа (GLUT4), чувствительного к инсулину, через активацию АМФ-активируемой протеинкиназы. В скелетных мышцах КЦЖК также снижали уровень гликолиза, что приводило к накоплению глюкозо-6-фосфата и увеличению синтеза гликогена [43]. В доклинических моделях было установлено, что потребление растворимых пищевых волокон способствует продукции КЦЖК, особенно пропионата и бутирата, которые активируют кишечный глюконеогенез – процесс, важный для поддержания гомеостаза глюкозы и энергии [44]. Что касается популяций микробиоты, у пациентов с СД2 наблюдается большее количество бактерий рода *Proteobacteria* и измененное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, по сравнению с таковыми у здоровых, а также снижено количество бактерий рода *Bacteroides*, продуцирующих КЦЖК [45]. Ацетат и бутират улучшили функцию кишечного барьера и увеличили количество бактерий рода *Bacteroidetes* у мышей, что помогло подавить СД 1-го типа [46]. Недавний метаанализ показал, что пробиотическое вмешательство с добавлением пропионата и бутирата может значительно улучшить модельную оценку гомеостаза инсулинорезистентности (НОМА) и существенно снизить уровень гликированного гемоглобина HbA1c и уровень глюкозы натощак у пациентов с СД2 по сравнению с плацебо [47]. Кроме того, добавление бутирата натрия (4 г/сут) улучшает чувствительность к инсулину только у худых людей, но не у тех, кто страдает метаболическим синдромом [48]. Несмотря на эти обнадеживающие результаты, оптимальные дозы и продолжительность воздействия КЦЖК при лечении СД2 остаются неуточненными, и требуется дальнейшее исследование для выяснения их временных и дозозависимых эффектов. Так-

же были проведены исследования, направленные на перенос фекальной микробиоты от худых доноров к реципиентам с метаболическим синдромом для повышения чувствительности к инсулину [49; 50]. Показано, что диета с низким содержанием калорий, белков и углеводов, имитирующая пост, способствует регенерации клеток, снижает активность протеинкиназы A, инициирует экспрессию Sox2 и нейрогенин-3 (Ngn3), восстанавливает выработку, секрецию инсулина и поддержание гомеостаза глюкозы как в моделях мышей с СД2, так и у пациентов с СД 1-го типа [51].

КЦЖК и МАЖБП

Потенциальный переход от НАЖБП к метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) знаменует значительный сдвиг в понимании и классификации метаболических заболеваний печени, направленный на более точное отражение их патофизиологии и уменьшение социальной стигмы [52]. Эта эволюция в терминологии и диагностических критериях, поддерживаемая международными экспертами и широко принятая в клинических руководствах, подчеркивает связь между метаболической дисфункцией и здоровьем печени, прокладывая путь к улучшению диагностики и стратегии управления болезнью. Взаимосвязь между МАЖБП и её прогрессированием до стеатогепатита и фиброза связана с микробиомом кишечника через различные пути. Эта корреляция может быть обусловлена изменениями микробиоты кишечника и системным воздействием метаболитов, таких как КЦЖК [53]. Следует отметить, что у пациентов с ранее известной НАЖБП наблюдается значительно уменьшенная численность бактерий, продуцирующих КЦЖК, таких как *Bacteroides*, *Lactobacillus curvatus* и *Lactobacillus plantarum* [54]. Как описано в

этом обзоре, предыдущие исследования показывали, что у лиц с ожирением и МАЖБП наблюдаются более высокие уровни фекальных КЦЖК [55]. Однако неизвестно, существует ли связь между уровнями циркулирующих КЦЖК и МАЖБП, а также другими метаболическими нарушениями [56]. В то время как некоторые исследования не выявили значительных различий между контрольными группами и пациентами с МАЖБП, другие сообщили о более низких уровнях КЦЖК при фиброзе печени, связанном с МАЖБП, или более высоких уровнях у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и циррозом, связанными с МАЖБП [56]. Эти противоречивые выводы могут быть результатом различий в дизайне исследований, таких как различия в критериях отбора пациентов для контрольной группы и группы МАЖБП или несоответствия в степени тяжести основного состояния МАЖБП. Механизмы, связывающие КЦЖК и МАЖБП, могут включать изменения в гомеостазе глюкозы, метаболизме липидов, а также воспалительные и иммунные реакции [55]. Ось «кишечник – печень» играет ключевую роль в этом процессе, что подчеркивается взаимосвязью между микробиотой кишечника, метаболитами, производимыми кишечником, и функцией печени [57]. Ранее исследования связывали ацетат с большей микробиотной разнообразностью кишечника, уменьшением висцерального жира и менее тяжёлыми случаями МАЖБП [58]. Пропионат при наличии в адекватных концентрациях также связан с положительными эффектами для здоровья и регуляцией гормонов кишечника, влияющих на аппетит и сытость [59]. В недавнем исследовании была проанализирована связь между концентрациями КЦЖК в плазме и МАЖБП. Результаты показали более высокие концентрации пропионата, но более низкие концентрации ацетата в плазме у пациентов с МАЖБП, по сравнению с соответствующими данными кон-

трольной группы. Более того, среди пациентов с МАЖБП значительный фиброз был положительно связан с несколькими КЦЖК [60].

ВЫВОДЫ

Роль КЦЖК, таких как ацетат, пропионат и бутират, в патогенезе метаболических заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа и метаболически ассоциированную жировую болезнь печени, является важным направлением исследований. КЦЖК оказывают влияние на разнообразные метаболические процессы через взаимодействие с микробиотой кишечника и ось «кишечник – печень». Изменения в уровнях КЦЖК могут служить биомаркерами для диагностики и мониторинга этих заболеваний, что открывает новые возможности для их ранней диагностики и индивидуализированного подхода к лечению. Тем не менее противоречивые данные о концентрациях КЦЖК в различных стадиях метаболических расстройств указывают на необходимость дальнейшего изучения механизмов их воздействия и разработки стандартизированных методов оценки этих биомаркеров. В будущем работа в этом направлении может улучшить понимание роли КЦЖК в поддержании метаболического здоровья и способствовать разработке новых методов диагностики и лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Musso G., Gambino R., Cassader M. Gut Microbiota as a Regulator of Energy Homeostasis and Ectopic Fat Deposition: Mechanisms and Implications for Metabolic Disorders. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21: 76–83.
2. Høverstad T. Studies of Short-Chain Fatty Acid Absorption in Man. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986; 21: 257–260.
3. Macfarlane S., Macfarlane G.T. Regulation of Short-Chain Fatty Acid Production. *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62: 67–72.
4. Siddiqui M.T., Cresci G.A.M. The Immunomodulatory Functions of Butyrate. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14: 6025–6041.
5. Guilloteau P., Martin L., Eeckhaut V., Ducatelle R., Zabielski R., Van Immerseel F. From the Gut to the Peripheral Tissues: The Multiple Effects of Butyrate. *Nutr. Res. Rev.* 2010; 23: 366–384.
6. Hosseini E., Grootaert C., Verstraete W., Van De Wiele T. Propionate as a Health-Promoting Microbial Metabolite in the Human Gut. *Nutr. Rev.* 2011; 69: 245–258.
7. Hernández M.A.G., Canfora E.E., Jocken J.W.E., Blaak E.E. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients* 2019; 11: 1943.
8. Day E.A., Ford R.J., Steinberg G.R. AMPK as a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017; 28: 545–560.
9. Dabke K., Hendrick G., Devkota S. The Gut Microbiome and Metabolic Syndrome. *J. Clin. Investig.* 2019; 129: 4050–4057.
10. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratzliff V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., Romero D., Abdelmalek M.F., Anstee Q.M., Arab J.P. et al. A Multisociety Delphi Consensus Statement on New Fatty Liver Disease Nomenclature. *J. Hepatol.* 2023; 79: 1542–1556.
11. Fan Y., Pedersen O. Gut Microbiota in Human Metabolic Health and Disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19: 55–71.
12. Park J., Kim M., Kang S.G., Jannasch A.H., Cooper B., Patterson J., Kim C.H. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. *Mucosal Immunol.* 2015; 8: 80–93.
13. Sivaprasasam S., Prasad P.D., Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their re-

ceptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol. Ther.* 2016; 164: 144–151.

14. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S., Parker H.E., Habib A.M., Diakogiannaki E., Cameron J., Grosse J., Reimann F., Gribble F.M. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364–371.

15. Pan Q., Lin S., Li Y., Liu L., Li X., Gao X., Yan J., Gu B., Chen X., Li W., Tang X., Chen C., Guo L. A novel GLP-1 and FGF21 dual agonist has therapeutic potential for diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. *EBioMedicine* 2021; 63: 103202.

16. Mio K., Ogawa R., Tadenuma N., Aoe S. Arabinoxylan as well as β -glucan in barley promotes GLP-1 secretion by increasing short-chain fatty acids production. *Biochem. Biophys. Rep.* 2022; 32: 101343.

17. Li Z., Yi C.X., Katiraei S., Kooijman S., Zhou E., Chung C.K., Gao Y., van den Heuvel J.K., Meijer O.C., Berbée J.F.P., Heijink M., Giera M., Willems van Dijk K., Groen A.K., Rensen P.C.N., Wang Y. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut*. 2018; 67: 1269–1279.

18. Mollica M.P., Mattace Raso G., Cavaliere G., Trinchese G., De Filippo C., Aceto S., Prisco M., Pirozzi C., Di Guida F., Lama A., Crispino M., Tronino D., Di Vaio P., Berni Canani R., Calignano A., Meli R. Butyrate regulates liver mitochondrial function, efficiency, and dynamics in insulin-resistant obese mice. *Diabetes* 2017; 66: 1405–1418.

19. Hu J., Lin S., Zheng B., Cheung P.C.K. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018; 58: 1243–1249.

20. Konturek P.C., Harsch I.A., Konturek K., Schink M., Konturek T., Neurath M.F., Zopf Y. Gut–Liver Axis: how do gut bacteria influence the liver? *Med. Sci.* 2018; 6: 79.

21. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut–liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. *J. Hepatol.* 2020; 72: 558–577.

22. Obtani N., Kawada N. Role of the gut–liver axis in liver inflammation, fibrosis, and cancer: a special focus on the gut microbiota relationship. *Hepatol. Commun.* 2019; 3: 456–470.

23. Wang P., Li T., Niu C., Sun S., Liu D. ROS-activated MAPK/ERK pathway regulates crosstalk between Nrf2 and Hif-1 α to promote IL-17D expression protecting the intestinal epithelial barrier under hyperoxia. *Int. Immunopharm.* 2023; 116: 109763.

24. Kelly C.J., Zheng L., Campbell E.L., Saeedi B., Scholz C.C., Bayless A.J., Wilson K.E., Glover L.E., Kominsky D.J., Magnuson A., Weir T.L., Ebrentraut S.F., Pickel C., Kuhn K.A., Lanis J.M., Nguyen V., Taylor C.T., Colgan S.P. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 662–671.

25. Yan H., Ajuwon K.M. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the Akt signaling pathway. *PLoS One* 2017; 12: e0179586.

26. Macia L., Tan J., Vieira A.T., Leach K., Stanley D., Luong S., Maruya M., McKenzie C.I., Hijikata A., Wong C., Binge L., Thorburn A.N., Chevalier N., Ang C., Marino E., Robert R., Offermanns S., Teixeira M.M., Moore R.J., Flavell R.A., Fagarasan S., Mackay C.R. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6734.

27. Waalen J. The Genetics of Human Obesity. *Transl. Res.* 2014; 164: 293–301.

28. Murugesan S., Ulloa-Martínez M., Martínez-Rojano H., Galván-Rodríguez F.M.,

- Miranda-Brito C., Romano M.C., Piña-Escobedo A., Pizano-Zárate M.L., Hoyo-Vadillo C., García-Mena J. Study of the Diversity and Short-Chain Fatty Acids Production by the Bacterial Community in Overweight and Obese Mexican Children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015; 34: 1337–1346.
29. Ecklu-Mensab G., Choo-Kang C., Maseng M.G., Donato S., Bovet P., Viswanathan B., Bedu-Addo K., Plange-Rhule J., Oti Boateng P., Forrester T.E. Gut Microbiota and Fecal Short Chain Fatty Acids Differ with Adiposity and Country of Origin: The METS-Microbiome Study. *Nat. Commun.* 2023; 14: 5160.
30. Schwiertz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C., Hardt P.D. Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity* 2010; 18: 190–195.
31. Fernandes J., Su W., Rabat-Rozenbloom S., Wolever T.M.S., Comelli E.M. Adiposity, Gut Microbiota and Faecal Short Chain Fatty Acids Are Linked in Adult Humans. *Nutr. Diabetes* 2014; 4: e121.
32. De la Cuesta-Zuluaga J., Mueller N.T., Álvarez-Quintero R., Velásquez-Mejía E.P., Sierra J.A., Corrales-Agudelo V., Carmona J.A., Abad J.M., Escobar J.S. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients* 2018; 11: 51.
33. Royall D., Wolever T.M., Jeejeebhoy K.N. Clinical Significance of Colonic Fermentation. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 1307–1312.
34. Reshef L., Niv J., Shapiro B. Effect of Propionate on Lipogenesis in Adipose Tissue. *J. Lipid Res.* 1967; 8: 682–687.
35. Wolever T.M., Brighenti F., Royall D., Jenkins A.L., Jenkins D.J. Effect of Rectal Infusion of Short Chain Fatty Acids in Human Subjects. *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 84: 1027–1033.
36. Lin H.V., Frassetto A., Kowalik E.J., Nawrocki A.R., Lu M.M., Kosinski J.R., Hubert J.A., Szeto D., Yao X., Forrest G. *et al.* Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms. *PLoS ONE* 2012; 7: e35240.
37. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., Falony G., Le Chatelier E., Sunagawa S., Prifti E., Vieira-Silva S., Gudmundsdottir V., Pedersen H.K., *et al.* Disentangling Type 2 Diabetes and Metformin Treatment Signatures in the Human Gut Microbiota. *Nature* 2015; 528: 262–266.
38. Jocken J.W.E., González Hernández M.A., Hoebers N.T.H., van der Beek C.M., Essers Y.P.G., Blaak E.E., Canfora E.E. Short-Chain Fatty Acids Differentially Affect Intracellular Lipolysis in a Human White Adipocyte Model. *Front. Endocrinol.* 2017; 8: 372.
39. Christiansen C.B., Gabe M.B.N., Svendsen B., Dragsted L.O., Rosenkilde M.M., Holst J.J. The Impact of Short-Chain Fatty Acids on GLP-1 and PYY Secretion from the Isolated Perfused Rat Colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2018; 315: G53–G65.
40. Veprik A., Laufer D., Weiss S., Rubins N., Walker M.D. GPR41 Modulates Insulin Secretion and Gene Expression in Pancreatic β -Cells and Modifies Metabolic Homeostasis in Fed and Fasting States. *FASEB J.* 2016; 30: 3860–3869.
41. Priyadarshini M., Villa S.R., Fuller M., Wicksteed B., Mackay C.R., Alquier T., Poitout V., Mancebo H., Mirmira R.G., Gilchrist A. An Acetate-Specific GPCR, FFAR2, Regulates Insulin Secretion. *Mol. Endocrinol.* 2015; 29: 1055–1066.
42. Fushimi T., Tayama K., Fukaya M., Kitakoshi K., Nakai N., Tsukamoto Y., Sato Y. Acetic Acid Feeding Enhances Glycogen Repletion in Liver and Skeletal Muscle of Rats. *J. Nutr.* 2001; 131: 1973–1977.
43. Li H., Gao Z., Zhang J., Ye X., Xu A., Ye J., Jia W. Sodium Butyrate Stimulates Expression of Fibroblast Growth Factor 21 in Liver by Inhibition of Histone Deacetylase 3. *Diabetes* 2012; 61: 797–806.

44. De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Goncalves D., Vinera J., Zitoun C., Duchamp A., Bäckhed F., Mithieux G. Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell* 2014; 156: 84–96.
45. Zhao L., Lou H., Peng Y., Chen S., Zhang Y., Li X. Comprehensive Relationships between Gut Microbiome and Faecal Metabolome in Individuals with Type 2 Diabetes and Its Complications. *Endocrine* 2019; 66: 526–537.
46. Mariño E., Richards J.L., McLeod K.H., Stanley D., Yap Y.A., Knight J., McKenzie C., Kranich J., Oliveira A.C., Rossello F.J., Gut Microbial Metabolites Limit the Frequency of Autoimmune T Cells and Protect against Type 1 Diabetes. *Nat. Immunol.* 2017; 18: 552–562.
47. Sanna S., van Zuydam N.R., Mahajan A., Kurilshikov A., Vich Vila A., Võsa U., Mujagic Z., Masclee A.A.M., Jonkers D.M.A.E., Oosting M. et al. Causal Relationships among the Gut Microbiome, Short-Chain Fatty Acids and Metabolic Diseases. *Nat. Genet.* 2019; 51: 600–605.
48. Bouter K., Bakker G.J., Levin E., Hartstra A.V., Kootte R.S., Udayappan S.D., Katiraei S., Bahler L., Gilijsamse P.W., Tremaroli V. Differential Metabolic Effects of Oral Butyrate Treatment in Lean versus Metabolic Syndrome Subjects. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2018; 9: 155.
49. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojärvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F.W.M., Dallinga-Thie G.M. Transfer of Intestinal Microbiota from Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals with Metabolic Syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913–916.e7.
50. Komaroff A.L. The Microbiome and Risk for Obesity and Diabetes. *JAMA* 2017; 317: 355–356.
51. Xu H., Li X., Adams H., Kubena K., Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 20: 128.
52. Day E.A., Ford R.J., Steinberg G.R. AMPK as a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017; 28: 545–560.
53. Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M., Bonengel J., Fung S.K., Fischer S.E., McGilvray I.D., Allard J.P. Intestinal Microbiota in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2013; 58: 120–127.
54. Ding Y., Yanagi K., Cheng C., Alaniz R.C., Lee K., Jayaraman A. Interactions between Gut Microbiota and Non-Alcoholic Liver Disease: The Role of Microbiota-Derived Metabolites. *Pharmacol. Res.* 2019; 141: 521–529.
55. Rau M., Rehman A., Dittrich M., Groen A.K., Hermanns H.M., Seyfried F., Beyersdorf N., Dandekar T., Rosenstiel P., Geier A. Fecal SCFAs and SCFA-Producing Bacteria in Gut Microbiome of Human NAFLD as a Putative Link to Systemic T-Cell Activation and Advanced Disease. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2018; 6: 1496–1507.
56. Aragonès G., Colom-Pellicer M., Aguilar C., Guiu-Jurado E., Martínez S., Sabench F., Porras J.A., Riesco D., Del Castillo D., Richart C., Circulating Microbiota-Derived Metabolites: A “liquid Biopsy?” *Int. J. Obes.* 2020; 44: 875–885.
57. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The Gut-Liver Axis in Liver Disease: Pathophysiological Basis for Therapy. *J. Hepatol.* 2020; 72: 558–577.
58. Nogal A., Louca P., Zhang X., Wells P.M., Steves C.J., Spector T.D., Falchi M., Valdes A.M., Menni C. Circulating Levels of the Short-Chain Fatty Acid Acetate Mediate the Effect of the Gut Microbiome on Visceral Fat. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 711359.
59. Loomba R., Seguritan V., Li W., Long T., Klitgord N., Bhatt A., Dulai P.S., Caussy C., Bettencourt R., Highlander S.K. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-Invasive Detection of Advanced Fibrosis in

Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab.* 2017; 25: 1054–1062.e5.

60. Thing M., Werge M.P., Kimer N., Hetland L.E., Rasbu E.B., Nabilou P., Junker A.E., Galsgaard E.D., Bendtsen F., Laupsa-Borge J. Targeted Metabolomics Reveals Plasma Short-Chain Fatty Acids Are Associated with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *BMC Gastroenterol.* 2024; 24: 43.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 20.10.2024

Одобрена: 23.10.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Короткоцепочечные жирные кислоты: метаболизм, функции и диагностический потенциал при метаболических нарушениях / А.А. Иванов, И.А. Трошина, Т.И. Голубева, М.С. Михайлов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 109–119. DOI: 10.17816/pmj416109-119

Please cite this article in English as: Ivanov A.A., Troshina I.A., Golubeva T.I., Mikhailov M.S. Short-chain fatty acids: metabolism, functions and diagnostic capacity in metabolic disorders. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 109-119. DOI: 10.17816/pmj416109-119

Научный обзор

УДК 37.01

DOI: 10.17816/pmj416120-133

ПРИМЕНЕНИЕ АНТРОПОМОРФНЫХ РОБОТОВ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ ЭМПАТИЙНОСТИ КАК ЛИЧНОСТНОЙ ЧЕРТЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**М.С. Галстян^{1*}, С.Д. Арутюнов¹, И.Н. Харах¹, А.С. Молчанов¹,
Н.Б. Асташина², А.А. Байдаров³, А.А. Южаков³,**

¹Российский университет медицины, г. Москва,

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

³Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
Российская Федерация

© Галстян М.С., Арутюнов С.Д., Харах И.Н., Молчанов А.С., Асташина Н.Б., Байдаров А.А., Южаков А.А., 2024

тел. +7 926 681 50 52

e-mail: galstyan.mariam17@gmail.com

[Галстян М.С. (*контактное лицо) – ассистент, кафедра ортопедической стоматологии и цифровых технологий, Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука, ORCID: 0000-0002-3372-5775; Арутюнов С.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и цифровых технологий, Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука, ORCID: 0000-0001-6512-8724; Харах И.Н. – студент, лечебный факультет, Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н.А. Семашко, ORCID: 0009-0007-2881-8196; Молчанов А.С. – кандидат педагогических наук, профессор, заведующий кафедрой психологии и технологий педагогической деятельности, Научно-образовательный институт социальных, гуманитарных и экономических наук им. А.П. Чехова, ORCID: 0000-0002-1411-1225; Асташина Н.Б. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой ортопедической стоматологии, ORCID: 0000-0003-1135-7833; Байдаров А.А. – кандидат технических наук, доцент кафедры автоматизации и телемеханики, ORCID: 0000-0003-3888-3358; Южаков А.А. – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой автоматизации и телемеханики, ORCID: 0000-0003-1865-2448].

© Galstyan M.S., Arutyunov S.D., Kharakh I.N., Molchanov A.S., Astashina N.B., Baidarov A.A., Yuzhakov A.A., 2024

tel. +7 926 681 50 52

e-mail: galstyan.mariam17@gmail.com

[Galstyan M.S. (*contact person) – Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry and Digital Technologies of N.D. Yushchuk Scientific and Educational Institute of Continuing Professional Education, ORCID: 0000-0002-3372-5775; Arutyunov S.D. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry and Digital Technologies of N.D. Yushchuk Scientific and Educational Institute of Continuing Professional Education, ORCID: 0000-0001-6512-8724; Kharakh I.N. – Student of the Medical Faculty of N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0009-0007-2881-8196; Molchanov A.S. – PhD (Pedagogics), Professor, Head of the Department of Psychology and Pedagogical Activity Technologies of A.P. Chekhov Scientific and Educational Institute of Social, Humanitarian and Economic Sciences, ORCID: 0000-0002-1411-1225; Astashina N.B. – DSc (Medicine), Head of the Department of Orthopedic Dentistry, ORCID: 0000-0003-1135-7833; Baidarov A.A. – PhD (Technology), Associate Professor of the Department of Automation and Telemechanics, <https://orcid.org/0000-0003-3888-3358>; Uzhakov A.A. – DSc (Technology), Professor, Head of the Department of Automation and Telemechanics, ORCID: 0000-0003-1865-2448].

THE USE OF ANTHROPOMORPHIC ROBOTS FOR DEVELOPING EMPATHY AS A PERSONALITY TRAIT IN MEDICAL STUDENTS: A LITERATURE REVIEW

M.S. Galstyan^{1}, S.D. Arutyunov¹, I.N. Kharakh¹, A.S. Molchanov¹,
N.B. Astashina², A.A. Baidarov³, A.A. Yuzbakov³,*

¹Russian university of medicine, Moscow,

²E.A. Vagner Perm State Medical University,

³Perm National Research Polytechnic University, Russian Federation

Рассматриваются возможные механизмы формирования у студентов медицинских вузов умения опознавать эмоции по их внешним проявлениям, используя для этого в качестве моделей антропоморфных роботов. Выявление условий и факторов, способствующих использованию андроидов для формирования у будущих врачей важных составляющих эмпатийных реакций и эмпатийности как личностной черты, позволит разработать инновационные тренинги диагностических и коммуникативных компетенций врача.

Опознавание эмоционального состояния пациента по внешним его проявлениям является важной составляющей эмпатии – умения, которое необходимо в работе каждому медицинскому работнику. Это умение позволяет врачу устанавливать доверительные отношения с пациентом, помогает поставить диагноз, контролировать динамику протекания заболевания и эффективность лечения.

Проведенные в последнее время исследования показывают, что антропоморфные роботы могут быть эффективным инструментом для развития у студентов медицинских вузов эмпатийности как профессионально значимой личностной черты. Важную роль в формировании эмпатии играют когнитивные и аффективные процессы, которые включают эмоциональный интеллект, подражание и моделирование поведения. Личностные характеристики, такие как открытость к опыту и экстраверсия, также оказывают значительное влияние на способность студентов к эмпатии при взаимодействии с роботами.

В психофизиологических исследованиях показано, что опознание человеком имитируемых роботом внешних проявлений эмоций активирует в мозге наблюдателя те же нейронные сети, что и при восприятии внешних проявлений эмоций человека. В механизм опознания эмоций вовлечены передняя поясная кора, медиальная префронтальная кора, зеркальные нейроны.

Антропоморфные роботы могут использоваться в учебном процессе для формирования у студентов медицинских специальностей перцептивных умений, являющихся важной составляющей эмпатии как профессионально значимого психофизиологического процесса и эмпатийности как устойчивой личностной черты. Применение андроидов позволяет создать безопасные условия для формирования первичных коммуникативных умений и последующего их закрепления до уровня автоматизированных навыков. Использование андроидов повышает эмоциональную вовлеченность учащихся в учебный процесс, знакомит с нюансами профессиональной деятельности врача. Дальнейшие исследования могут помочь усовершенствовать существующие педагогические технологии и методики, используемые в высшей медицинской школе, лучше изучить нейробиологические и психофизиологические основы эмпатийных реакций и эмпатийности как личностной черты.

Ключевые слова. Когнитивные процессы, эмоции, эмпатия, антропоморфные роботы, медицинское образование, нейронные сети, робототехника, обучение на симуляторах, социальное поведение.

Mechanisms of developing the ability of medical students to recognize emotions according to external manifestations through interaction with humanoid robots are presented in this literature review. Detection of conditions and factors contributing to the use of anthropomorphic robots for developing empathy in future doctors will help to create innovative diagnostic and communicative skills trainings.

Determining the patient's emotional condition on external manifestations is an important aspect of empathy which is essential for any health professional as it helps to establish trusting relationships between doctors

and patients, make a diagnosis and control the course of the disease and effectiveness of treatment. Recent research demonstrates humanoid robots' efficiency in developing empathy in medical students. Cognitive and affective processes, such as emotional intelligence, imitation, and behavioral modeling play an important role in empathy formation. Personal characteristics, such as openness to experience and extraversion, also have a notable impact on students' ability to empathize when interacting with robots.

Psychophysiological studies showed that recognizing emotions imitated by robots activates the same neural networks as human-to-human interactions, anterior cingulate cortex, medial prefrontal cortex and mirror neuron system being involved in the process.

Anthropomorphic robots can be effectively integrated into educational process to develop empathy as a personality trait in medical students. They provide a safe environment to form primary communication and technical skills with their further automation. Further research may help to improve current educational technologies and methodologies, used in higher medical schools, and to study neurobiological and psychophysiological nature of empathy in the context of human-robot interaction.

Keywords. Cognitive processes, emotions, empathy, anthropomorphic robots, medical education, neural networks, robotics, simulation training, social behavior.

ВВЕДЕНИЕ

В психологической литературе эмпатия рассматривается по-разному: как личностная черта, психический процесс, перцептивный, эмоциональный процесс, способность. В зависимости от отнесения эмпатии к той или иной группе психических или психофизиологических явлений, на неё будут распространяться разные характеристики.

Эмпатия – это сложное психофизиологическое образование, включающее механизмы восприятия, понимание, сопереживание чувствам наблюдаемого другого.

Эмпатийность – это одна из важнейших личностных черт медицинского работника, которая необходима для установления доверительных отношений с пациентом [1].

Хотя в научной литературе нет единого определения термина «эмпатия», в медицинской практике её чаще всего рассматривают как способность врача опознавать, понимать эмоциональное состояние пациента и адекватно реагировать на него [2]. Эмоциональная поддержка имеет большое значение для пациента, поскольку существенно влияет на результаты лечения и степень его удовлетворенности оказанной помощью [3].

Понимание врачом переживаний пациента способствует налаживанию конструк-

тивных отношений, повышает уровень доверия пациента к лечащему врачу и облегчает процесс диагностики и лечения. Доверительные отношения снижают уровень дистресса и тревожности пациентов, что положительно сказывается на его функциональном состоянии [4]. Пациенты, которые чувствуют, что медицинский персонал понимает их состояние и сопереживает им, демонстрируют более высокий уровень удовлетворенности медицинской помощью, что приводит к лучшим клиническим результатам.

Тем не менее преподаватели учебных заведений, в которых осуществляется подготовка медицинских кадров, часто сталкиваются со студентами, у которых отмечается низкий уровень эмпатийности [5; 6]. Более того, по мере прохождения обучения у некоторых студентов уровень эмпатии снижается, появляется душевное очерствение, цинизм суждений [7]. Возможно, это результат личностной незрелости и/или признак формирования синдрома эмоционального выгорания.

Происходящие со студентами старших курсов психологические изменения указывают на необходимость усиления воспитательной работы, создания специальных программ формирования навыков опознания

психического состояния пациентов, проведения тренингов развития эмпатийности как личностной черты.

Для развития у студентов эмпатийности могут использоваться антропоморфные роботы, способные имитировать человеческие эмоции и поведение. Это делает их эффективным инструментом обучения навыкам взаимодействия с пациентами [8–11]. Исследования показывают, что внешний вид антропоморфных роботов, с понятными студентам экспрессивными проявлениями эмоций способствует формированию у обучающихся навыков считывания эмоционального состояния пациента и, как следствие, налаживанию с ним конструктивного взаимодействия [12]. Отработка профессиональных умений с использованием роботов – симуляторов пациентов безопасна, так как позволяет контролировать процесс формирования мануальных и коммуникативных навыков без риска причинения вреда реальным людям. Отсутствие у обучающихся дистресса повышает у них учебную мотивацию, делает образовательный процесс интерактивным и увлекательным [13].

Таким образом, исследование психологических закономерностей развития у студентов медицинских вузов эмпатийных реакций к антропоморфным роботам как методического приема формирования эмпатийности, как устойчивой личностной черты является актуальной задачей инновационного медицинского образования.

Цель исследования – определение у студентов медицинских вузов психологических механизмов развития навыков опознания психического состояния пациента, формирования потребности оказать ему профессиональную помощь с использованием в учебных целях антропоморфных роботов. Анализ результатов ранее проведенных исследований позволяет разработать рекомендации по применению антропоморфных

роботов в медицинских учебных заведениях на практических занятиях по формированию коммуникативных умений взаимодействия медицинского работника с пациентами, подготовить план дальнейших исследований применения роботов – симуляторов пациентов в учебных целях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авторами проведен анализ публикаций, содержащихся в базах данных PubMed, eLibrary и Google Scholar. Поиск проводился по следующим ключевым словам на русском и английском языках: «эмпатия», «развитие эмпатии», «учебные роботы», «антропоморфные роботы», «взаимодействие с роботами», «медицинское образование», «студенты медицинских вузов», «современные педагогические технологии», empathy, empathy development, training robots, anthropomorphic robots, interaction with robots, medical education, medical students, modern pedagogical technologies.

Представлены материалы теоретических обзоров и экспериментальных исследований, посвященные изучению эмпатии у студентов медицинских вузов, а также применению роботов в медицинском образовании, опубликованные на русском и английском языках. Временной интервал поиска включал публикации, доступные в указанных базах данных, включая 2024 г.

Для отбора релевантных исследований использовались следующие критерии: описание механизмов формирования у студентов медицинских вузов эмпатийных реакций и эмпатийности как личностной черты, использование антропоморфных роботов в образовательных целях, а также взаимодействие студентов с роботами в процессе получения медицинского образования. Исключались работы, не относящиеся к указанным темам,

а также публикации без эмпирических данных или недоступные в полном тексте.

Из выбранных исследований была извлечена информация о методах проведения исследований, полученных результатах и рекомендациях. Приведенные в текстах статей данные были проанализированы с целью выявления ключевых тенденций и пробелов в существующей литературе, что позволило сформулировать выводы и предложения по проведению дальнейших исследований, а также их практического применения в учебном процессе медицинских вузов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с современными представлениями, в эмпатии выделяют когнитивные и аффективные компоненты, где когнитивная эмпатия – это понимание эмоциональных состояний других людей, а аффективная – эмоциональный отклик у наблюдателя на переживания другого. Когнитивные и аффективные компоненты взаимосвязаны и проявляются как в межличностных отношениях врача с окружающими его людьми, так и при взаимодействии с роботическими системами [14].

Взаимодействие с антропоморфными роботами, имитирующими человеческие эмоции, может способствовать развитию у студентов-медиков эмпатийности как профессионально значимой личностной характеристики. Это особенно актуально в медицинском образовании, где развитие эмпатии критически важно для формирования доверительных отношений врача с пациентами. Такие отношения улучшают результаты лечения.

Способность роботов имитировать внешние проявления эмоциональных состояний позволяет их использовать для обучения студентов эмпатическому восприятию, прогнозированию возможных эмоциональных и поведенческих реакций наблюдаемого

человека (предикативная функция эмпатии), адекватному реагированию врача на переживания пациента [15; 16].

Одной из ключевых теорий, объясняющих формирование эмпатического отклика, является теория симуляции, согласно которой эмпатия возникает через внутреннюю реконструкцию эмоциональных состояний, наблюдаемых у других людей [17]. Этот процесс включает активацию нейронных механизмов, идентичных тем, что активируются при переживании сходных эмоций человеком-наблюдателем [17]. Таким образом, эмпатия развивается не только на основе когнитивного анализа эмоциональных состояний, но и через аффективный отклик, который является важной составляющей этого процесса [18].

При контакте с антропоморфными роботами важную роль играет эмоциональный интеллект (ЭИ) человека, который включает способность распознавать, понимать и регулировать как свои эмоции, так и эмоции окружающих [19]. Высокий уровень развития эмоционального интеллекта может способствовать более точной интерпретации эмоциональных сигналов, передаваемых антропоморфными роботами. Хотя большинство исследований посвящены изучению того, каким образом имитация роботами внешних проявлений эмоций влияет на людей, можно предположить, что люди с развитым эмоциональным интеллектом лучше распознают и анализируют эмоциональные состояния, имитируемые роботами, что способствует зарождению более сильного эмоционального отклика [20; 21].

Кроме того, высокий уровень развития эмоционального интеллекта способствует лучшей адаптации студентов к новым образовательным технологиям, включая взаимодействие с роботами [22–24]. Студенты с развитым эмоциональным интеллектом демонстрируют большую открытость к инновациям и

готовность использовать антропоморфных роботов для совершенствования эмпатических навыков [25; 26]. В связи с этим эмоциональный интеллект выступает в качестве посредника в процессе формирования эмпатии, усиливая когнитивные и аффективные компоненты эмпатического отклика [27].

При считывании человеком эмоций, которые имитирует робот, важную роль играют когнитивные и аффективные компоненты механизма восприятия. Для повышения надежности такого взаимодействия необходимо иметь детальные модели эмпатийных реакций, возникающих при взаимодействии людей и обмене информацией с роботом [16].

Рассматривая роль эмоционального интеллекта в формировании эмпатии, авторами отмечается важность механизмов подражания и моделирования поведения для развития эмпатийной реакции при взаимодействии с роботом. В соответствии с теорией социального обучения А. Bandura [28], наблюдение и имитация поведения других являются основными способами усвоения новых навыков и установок [29]. В образовательной среде антропоморфные роботы могут выступать в качестве моделей для подражания, демонстрируя эмпатические реакции и поведение, которое студенты могут перенимать [30]. Например, роботы, демонстрирующие внешние проявления таких форм просоциального поведения, как активное слушание, сочувствие, эмоциональная поддержка, способствуют развитию у обучающихся аналогичных форм поведения при взаимодействии с пациентами. Моделирование социальных контактов с антропоморфным роботом не только способствует формированию эмпатийности как личностной черты, но и помогает студентам осваивать эффективные стратегии реагирования на эмоциональные состояния другого, что закрепляет навыки профессионального взаимодействия с людьми [31].

Когнитивные процессы, такие как внимание и рабочая память, играют ключевую роль в механизмах восприятия и интерпретации сигналов, поступающих от антропоморфных роботов. При взаимодействии с ними у наблюдателя активируются механизмы избирательного внимания, сосредоточения на внешних проявлениях эмоций, которые генерирует робот. Рабочая память наблюдателя участвует в удержании и интерпретации считанной информации [32; 33]. Такое когнитивное вовлечение помогает более точно распознавать и интерпретировать эмоциональные состояния, что, в свою очередь, способствует возникновению эмпатийных реакций, формирует у обучающихся эмпатийность как устойчивую личностную черту, закрепляет навыки интерпретации эмоциональных проявлений эмоций другого [34].

Такие личностные особенности обучающихся, как уровень открытости новому опыту, экстраверсия, самооценка, традиционно рассматриваются как факторы, значимо влияющие на социальное взаимодействие с партнером и уровень эмпатийности. Например, показано, что открытость новому опыту, тесно связанная с механизмами ориентировочного рефлекса, влияет на степень когнитивной гибкости и креативности человека, улучшает способность улавливать нюансы межличностного взаимодействия и взаимодействия с антропоморфными роботами [35].

Экстраверсия как личностная черта, облегчающая социальное взаимодействие, влияет на силу эмоционального ответа при взаимодействии с антропоморфными роботами. Экстраверты более восприимчивы к эмоциональной составляющей социальных контактов. Они легко вступают в социальные контакты, проявляют большую готовность взаимодействовать с роботами [36].

На глубину эмпатийных реакций как по отношению к людям, так и к роботам оказывает влияние также самооценка наблюдателя [37].

Эффектом «тамагочи» психологи называют чрезвычайно сильные переживания детьми чувства утраты, дистресса, появление симптомов психических нарушений и даже случаи суицида, отмечавшиеся по причине гибели виртуального зверька «тамагочи» или иных виртуальных домашних животных. Случаи столь сильного переживания детьми горя и чувства утраты привели к сворачиванию производства некоторых электронных игрушек. Возможность возникновения сильной эмоциональной привязанности человека к антропоморфным игрушкам, виртуальным персонажам компьютерных игр и роботам доказывает возможность их использования для формирования у обучающихся такой личностной черты, как эмпатийность [44]. Это указывает на необходимость тщательного продумывания дизайна антропоморфных роботов, способных вызывать у человека столь сильные эмоциональные переживания.

Таким образом, сходство механизмов эмпатийных реакций, возникающих при восприятии внешних проявлений эмоций как у человека, так и их имитация антропоморфными роботами, позволяет предположить, что развивать умение опознавать внешние проявления эмоций и эмпатийность как личностную черту можно, используя антропоморфных роботов – моделей пациентов.

Методы нейровизуализации, такие как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), электроэнцефалография (ЭЭГ), позволяют судить о мозговой активности при восприятии внешних проявлений эмоций у человека и робота. Установлено, что при восприятии проявлений эмоций человека у наблюдателя активируются такие области мозга, как передняя поясная кора и зеркальная система. Аналогичные реакции регистрируются у наблюдателя при восприятии внешних признаков эмоций, которые имитируют антропоморфные роботы [38].

Взаимодействие с роботами, воспроизводящими внешние проявления эмоций человека, вызывают у наблюдателя ЭЭГ-паттерны мозговой активности, сходные с активностью мозга при переработке информации, имеющей эмоциональное содержание, а также при просоциальном поведении [40]. В частности, было выявлено, что восприятие эмоциональных сигналов, поступающих от роботов, сопровождается увеличением альфа- и бета-ритмов, что авторы рассматривают как показатели повышенной концентрации внимания [41].

Эти данные свидетельствуют, что у человека как биологического вида могут возникать эмпатические реакции по отношению к роботизированным системам, имитирующим экспрессивное поведение человека [39].

Отмечаются также некоторые различия в нейронной активности мозга наблюдателя. Их связывают со степенью антропоморфности роботов. Те из них, что точнее имитируют человеческие черты и поведение, вызывают более сильную активацию нейронных сетей ассоциирующихся с механизмами эмпатических реакций [42]. Кроме того, чем больше признаки экспрессивного поведения робота соответствуют культурным особенностям проявления эмоций у наблюдателя, тем сильнее его эмоциональный ответ и эмпатийная реакция [43].

ОБСУЖДЕНИЕ

Во-первых, настоящий литературный обзор имеет несколько ключевых ограничений. Прежде всего, это ограниченное количество исследований, посвященных изучению учебной деятельности студентов медицинских вузов с использованием антропоморфных роботов.

Во-вторых, необходимо отметить различия использованных в исследованиях методов, что усложняет выработку системных обобщений.

В-третьих, большинство исследований выполнено с использованием антропоморфных роботов с детально проработанными чертами лица и/или фигуры человека. Остается вне рассмотрения возможность использования в учебных целях роботов, менее похожих на человека.

В-четвертых, в данном обзоре основное внимание уделено когнитивной и аффективной составляющим механизма эмпатии. Побудительная компонента – эмпатия – остается вне рассмотрения из-за отсутствия достаточного числа исследований.

Механизмы эмпатийных реакций, возникающие при работе или учебной деятельности с антропоморфным роботом, аналогичны механизмам отклика на восприятие внешних проявлений эмоций у реального человека. Однако они менее интенсивны из-за осознания наблюдателем, что у фантома отсутствуют подлинные человеческие качества и социальный опыт. Возникшая эмпатийная реакция по отношению к людям, как правило, глубже из-за сходного у наблюдателя и наблюдаемого другого социального опыта, который формируется под влиянием культурных традиций, системы социальных сигналов, накопленного опыта межличностных отношений. Эмпатия к роботам в большей степени опирается на когнитивные процессы и в меньшей степени на глубокие эмоциональные переживания [28].

Рассмотренные нейробиологические и психофизиологические данные свидетельствуют, что антропоморфные черты роботов могут вызывать эмпатийную реакцию у человека. ЭЭГ- и фМРТ-активность нейронных сетей мозга наблюдателя, ассоциирующиеся с механизмами эмпатийных реакций, которые регистрировались у испытуемых во время предъявления образцов экспрессивного поведения робота, были тем выше, чем больше экспрессия робота походила на эмоциональные переживания реального челове-

ка. Возникший психофизиологический ответ происходит с участием тех же нейронных механизмов мозга (медиальной префронтальной коры, височно-теменной структур головного мозга), что и при эмпатийной реакции при восприятии экспрессивного поведения человека [42].

Эти данные согласуются с результатами исследований, в которых показано, что механизмы когнитивной компоненты эмпатийной реакции, возникающей при восприятии эмоций человека и у имитирующего эмоции антропоморфного робота, идентичны [40].

Изменения альфа- и бета-ритмов в мозге наблюдателя, возникающие при восприятии экспрессивного поведения робота, указывают, что во время анализа и интерпретации эмоциональных стимулов у наблюдателя повышается концентрация внимания [41]. Эти данные подтверждают, что антропоморфные роботы могут использоваться в образовательных и терапевтических целях, для развития у студентов медицинского вуза эмпатии как личностной черты. Такой тренинг повысит качество межличностного взаимодействия врача с пациентами и коллегами.

Сопоставление нейронных механизмов эмпатийных реакций, возникающих при восприятии различных по степени антропоморфности роботов, показывает, что роботы, имитирующие культурные особенности проявления эмоций наблюдателя, вызывают у него более сильную эмпатийную реакцию [42]. Это делает необходимым учет создателями роботов культурных особенностей внешних проявлений эмоций группы обучающихся, для которых готовятся антропогенные роботы.

Важно также помнить о так называемом феномене «зловещей долины», согласно которому увеличение антропоморфности роботов может вызывать у реципиентов, работающих с ними, негативные эмоциональные реакции. Установлено существование двух

вариантов антропоморфных роботов, вызывающих негативную реакцию у наблюдателя: имеющие избыточно высокое и крайне низкой сходство с внешностью человека. Эти эффекты вызваны несоответствиями наружности роботов внешности людей из социального окружения [45].

Рассмотренные исследования имеют большое практическое значение для дальнейшего совершенствования образовательных программ формирования в медицинских вузах коммуникативной компетенции врача. Антропоморфные роботы могут стать эффективным инструментом обучения студентов опознанию эмоционального состояния партнёра по общению и построения на этой основе конструктивных с ним отношений, создавая условия, максимально приближенные к реальной клинической практике. Это особенно важно на ранних этапах обучения, когда доступ обучающихся к реальным пациентам ограничен. Использование роботов в учебном процессе может помочь сформировать у обучающихся когнитивную и аффективную эмпатийность в условиях, исключающих возможность ошибочных выводов относительно эмоционального состояния пациентов, случайного нанесения им психологической травмы [46].

Помимо использования роботов в учебных целях, они могут применяться в лечебной практике, стать инструментом психотерапии проблем детского и пожилого возраста. Накопление опыта использования робототехники в медицинском образовании делает возможным создание более адаптивных и универсальных роботов, пригодных для решения широкого спектра образовательных и терапевтических задач.

Выводы

1. Эмпатия – это сложное психофизиологическое образование, сочетающее в себе

механизмы восприятия, понимания, сопереживания эмоциям наблюдаемого другого. Эмпатийность – важнейшая личностная черта медицинского работника, которая необходима для установления доверительных отношений медицинского работника с пациентами и коллегами.

2. Эмоциональный отклик, возникающий у человека при восприятии скульптурных и живописных изображений человека [28], игровая деятельность человека с антропоморфными игрушками, являющимися примитивными моделями антропоморфных роботов, указывают, что антропоморфные роботы, используемые в медицинском образовании, вызывают у наблюдателя (обучающихся) эмпатийные реакции, схожие с таковыми, возникающими при восприятии внешних проявлений эмоций реальных людей.

3. Работа с антропоморфными роботами способствует формированию у наблюдателя эмпатийности как личностной черты.

4. Механизмы эмпатийных реакций, возникающих при взаимодействии с антропоморфным роботом, аналогичны механизмам отклика на восприятие внешних проявлений эмоций у реального человека. Однако они менее интенсивны из-за осознания наблюдателем, что у фантома отсутствуют подлинные человеческие качества и чувства. Эмпатийная реакция, вызванная переживаниями людей, глубже из-за сходного социального опыта у наблюдателя и наблюдаемого другого. Эмпатия к роботам в большей степени опирается на когнитивные процессы и в меньшей степени на глубокие эмоциональные переживания.

5. Модальность, сила и направленность ответной эмпатийной реакции наблюдателя определяются возрастными, гендерными, культурными, личностными особенностями наблюдателя [28], его профессиональной принадлежностью, ситуативными и многими другими факторами [48]. Они возникают с

участием тех же нейронных механизмов мозга (медиальной префронтальной коры, височно-теменной структур головного мозга), что и при эмпатийной реакции, возникающих при восприятии человека [42].

6. Антропоморфные роботы могут использоваться как оборудование для проведения тренингов развития эмпатийности у студентов медицинских вузов. Это позволит совершенствовать у обучающихся коммуникативные умения в безопасных для пациентов условиях.

7. Дальнейшее совершенствование антропоморфных роботов и методики организации учебной работы с их использованием позволит глубже изучить психологические и психофизиологические механизмы эмпатийных реакций и эмпатийности как личностной черты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Богущ Е.А., Речкин А.В. Эмпатия – способность медицинского работника, влияющая на уровень удовлетворенности пациентов медицинской помощью. *Медсестра* 2021; (8): 13–18. DOI: 10.33920/med-05-2108-02 / Bogush E.A., Rechkin A.V. Empathy – the ability of a medical worker affecting the level of patient satisfaction with medical care. *Medsestra* 2021; (8): 13–18. DOI: 10.33920/med-05-2108-02 (in Russian).
2. Fernandez A.V., Zabavi D. Basic empathy: Developing the concept of empathy from the ground up. *Int. J. Nurs. Stud.* 2020; 110: 103695. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103695
3. Decety J. Empathy in Medicine: What It Is, and How Much We Really Need It. *Am. J. Med.* 2020; 133 (5): 561–566. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.12.012
4. Zhang X., Li L., Zhang Q., Le L.H., Wu Y. Physician Empathy in Doctor-Patient Communication: A Systematic Review. *Health Commun.* 2023; 39 (5): 1027–1037. DOI: 10.1080/10410236.2023.2201735
5. Ветлужская М.В., Абрамова А.А., Сердакова К.Г., Быкова Е.Е., Хамматова Р.С., Шурупова Р.В. Особенности эмоционального интеллекта и эмпатических способностей у студентов. *Интеграция образования* 2019; 23 (3): 404–422. DOI: 10.15507/1991-9468.096.023.201903.404-422 / Vethuzbskaya M.V., Abramova A.A., Serdakova K.G., Bykova E.E., Khammatova R.S., Shurupova R.V. Features of emotional intelligence and empathic abilities in students. *Integratsiya obrazovaniya* 2019; 23 (3): 404–422. DOI: 10.15507/1991-9468.096.023.201903.404-422 (in Russian).
6. Кубекова А.С., Сергеева М.А. Связь эмпатии и личностных свойств у студентов медицинского университета. *Мир науки. Педагогика и психология* 2022; 10 (3). eLIBRARY ID: 49447208 / Kubekova A.S., Sergeeva M.A. The relationship between empathy and personality traits in medical university students. *Mir nauki. Pedagogika i psikhologiya* 2022; 10 (3). eLIBRARY ID: 49447208 (in Russian).
7. Зорин К.В. Этико-деонтологическое воспитание и профессиональное развитие студентов-медиков: аспекты проблемы. *Медицинское образование и профессиональное развитие* 2020; 11 (3): 187–193. eLIBRARY ID: 44034339 / Zorin K.V. Ethical and deontological education and professional development of medical students: aspects of the problem. *Meditsinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie* 2020; 11 (3): 187–193. eLIBRARY ID: 44034339 (in Russian).
8. Арутюнов С.Д., Южаков А.А., Хаа-рах Я.Н., Безукладников И.И., Асташина Н.Б., Байдаров А.А. Интерактивная цифровая платформа и киберфизические системы медицинского образования. *Пародонтология* 2022; 27 (4): 318–326. DOI: 10.33925/1683-3759-2022-27-4-318-326 / Arutyunov S.D., Yuzbakov A.A., Kharakh Ya.N., Bezukladnikov I.I., Astashina N.B., Baidarov A.A.

Interactive digital platform and cyber-physical systems of medical education. *Parodontologiya* 2022; 27 (4): 318–326. DOI: 10.33925/1683-3759-2022-27-4-318-326 (in Russian).

9. Арутюнов С.Д., Южаков А.А., Харах Я.Н., Безукладников И.И., Байдаров А.А., Асташина Н.Б. Стоматологический симулятор на базе робототехнического комплекса с интегрированной смарт-челюстью. *Российский стоматологический журнал* 2023; 27 (1): 63–70. DOI: 10.17816/dent115139 / Arutyunov S.D., Yuzbakov A.A., Kharakh Ya.N., Bezukladnikov I.I., Baidarov A.A., Astashina N.B. Dental simulator based on a robotic complex with an integrated smart jaw. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal* 2023; 27 (1): 63–70. DOI: 10.17816/dent115139 (in Russian).

10. Асташина Н.Б., Байдаров А.А., Арутюнов С.Д., Южаков А.А., Кокоулин А.Н., Валихметова К.Р., Майоров П.В., Шамарина А.М., Лазарьков П.В., Вронский А.С., Харах Я.Н. Разработка комплекса «Антропоморфный стоматологический робот» с элементами искусственного интеллекта для имитации врачебных манипуляций и коммуникации «врач – пациент». *Пермский медицинский журнал* 2022; 39 (6): 62–70. DOI: 10.17816/pmj39662-70 / Astashina N.B., Baidarov A.A., Arutyunov S.D., Yuzbakov A.A., Kokoulin A.N., Valikhmetova K.R., Mayorov P.V., Shamarina A.M., Lazarkov P.V., Vronsky A.S., Kharakh Ya.N. Development of the "Anthropomorphic Dental Robot" complex with artificial intelligence elements for simulating medical procedures and "doctor-patient" communication. *Perm medical journal* 2022; 39 (6): 62–70. DOI: 10.17816/pmj39662-70 (in Russian).

11. Южаков А.А., Арутюнов С.Д., Асташина Н.Б., Байдаров А.А., Безукладников И.И., Сторожев С.А. Разработка антропоморфного стоматологического симулятора на базе робота Robo-C. *Вестник ИжГТУ имени М.Т. Калашникова* 2023; 26 (4): 13–22. DOI:

10.22213/2413-1172-2023-4-13-22 / Yuzbakov A.A., Arutyunov S.D., Astashina N.B., Baidarov A.A., Bezukladnikov I.I., Storozhev S.A. Development of an anthropomorphic dental simulator based on the Robo-C robot. *Vestnik IzhGTU imeni M.T. Kalashnikova* 2023; 26 (4): 13–22. DOI: 10.22213/2413-1172-2023-4-13-22 (in Russian).

12. Yang W., Xie Y. Can robots elicit empathy? The effects of social robots' appearance on emotional contagion. *Computers in Human Behavior: Artificial Humans*. 2024; 2. DOI: 10.1016/j.chbah.2024.100049

13. Aris N., Orcos L. Educational Robotics in the Stage of Secondary Education: Empirical Study on Motivation and STEM Skills. *Education Sciences* 2019; 9 (2): 73. DOI: 10.3390/educsci9020073

14. Park S., Whang M. Empathy in Human-Robot Interaction: Designing for Social Robots. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022; 19 (3): 1889. DOI: 10.3390/ijerph19031889

15. Захарова Е.А., Ежова Ю.М., Раков Н.А. Эмпатия как основа коммуникации врач-пациент: современное состояние проблемы. *Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования* 2019; 8 (3–1): 119–138. EDN: JIOZZG / Zakharova E.A., Ezbova Yu.M., Rakov N.A. Empathy as the basis of doctor-patient communication: the current state of the problem. *Psikhologiya. Istoriko-kriticheskie obzory i sovremennye issledovaniya* 2019; 8 (3–1): 119–138. EDN: JIOZZG (in Russian).

16. Henschel A., Hortensius R., Cross E.S. Social Cognition in the Age of Human-Robot Interaction. *Trends in Neurosciences*. 2020; 43 (6): 373–384. DOI: 10.1016/j.tins.2020.03.013

17. Frank C., Kraeutner S.N., Rieger M., Lo L., Sigrist R., Holmes P.S. Learning motor actions via imagery–perceptual or motor learning? *Psychological Research*. 2024; 88: 1820–1832. DOI: 10.1007/s00426-022-01787-4

18. *Yalçın Ö.N., DiPaola S.* Modeling empathy: building a link between affective and cognitive processes. *Artif. Intell. Rev.* 2020; 53: 2983–3006. DOI: 10.1007/s10462-019-09753-0
19. *Bru-Luna L.M., Martí-Vilar M., Merino-Soto C., Cervera-Santiago J.L.* Emotional Intelligence Measures: A Systematic Review. *Healthcare.* 2021; 9 (12): 1696. DOI: 10.3390/healthcare9121696
20. *Seyitoğlu F., Ivanov S.* Robots and emotional intelligence: A thematic analysis. *Technology in Society* 2024; 77. DOI: 10.1016/j.techsoc.2024.102512
21. *Liew T.W., Pang W.M., Leow M.C., Tan S.M.* Anthropomorphizing malware, bots, and servers with human-like images and dialogues: the emotional design effects in a multimedia learning environment. *Smart Learn. Environ* 2022; 9: 5. DOI: 10.1186/s40561-022-00187-w
22. *Baksh F., Zorec M.B., Kruusamäe K.* Open-Source Robotic Study Companion with Multimodal Human–Robot Interaction to Improve the Learning Experience of University Students. *Applied Sciences* 2024; 14 (13): 5644. DOI: 10.3390/app14135644
23. *Szabóová M., Sarnovský M., Maslej Kreňáková V., Machová K.* Emotion Analysis in Human–Robot Interaction. *Electronics* 2020; 9 (11): 1761. DOI: 10.3390/electronics9111761
24. *Toichoa Eyam A., Mohammed W.M., Martinez Lastra J.L.* Emotion-Driven Analysis and Control of Human-Robot Interactions in Collaborative Applications. *Sensors* 2021; 21 (14): 4626. DOI: 10.3390/s21144626
25. *Alsharari N.M., Alshurideh M.T.* Student retention in higher education: the role of creativity, emotional intelligence and learner autonomy. *International Journal of Educational Management* 2021; 35: 233–247. DOI: 10.1108/IJEM-12-2019-0421
26. *Shafait Z., Yuming Z., Meyer N., Sroka W.* Emotional Intelligence, Knowledge Management Processes and Creative Performance: Modelling the Mediating Role of Self-Directed Learning in Higher Education. *Sustainability* 2021; 13 (5): 2933. DOI: 10.3390/su13052933
27. *Morgante E., Susinna C., Culicetto L., Quartarone A., Lo Buono V.* Is it possible for people to develop a sense of empathy toward humanoid robots and establish meaningful relationships with them? *Frontiers in Psychology* 2024; 15: 1391832. DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1391832
28. *Bandura A., Ross D., Ross S.A.* Transmission of aggressions through imitation of aggressive models. *Journal of Abnormal and Social Psychology* 1961; 63: 575–582. DOI: 10.1037/h0045925
29. *Khozín K., Tobroni T., Rozza D.S.* Implementation of Albert Bandura's Social Learning Theory in Student Character Development. *International Journal of Advanced Multidisciplinary* 2024; 3 (1): 102–112. DOI: 10.38035/ijam.v3i1.543
30. *Ziouzios D., Rammos D., Bratitsis T., Dasygenis M.* Utilizing Educational Robotics for Environmental Empathy Cultivation in Primary Schools. *Electronics* 2021; 10 (19): 2389. DOI: 10.3390/electronics10192389
31. *Konijn E.A., Hoorn J.F.* Differential Facial Articulatory in Robots and Humans Elicit Different Levels of Responsiveness, Empathy, and Projected Feelings. *Robotics* 2020; 9 (4): 92. DOI: 10.3390/robotics9040092
32. *Eldardeer O., Gonzalez-Billandon J., Grasse L., Tata M., Rea F.* A Biological Inspired Cognitive Framework for Memory-Based Multi-Sensory Joint Attention in Human-Robot Interactive Tasks. *Front. Neurorobot* 2021; 15: 648595. DOI: 10.3389/fnbot.2021.648595
33. *Oberauer K.* Working Memory and Attention – A Conceptual Analysis and Review. *J. Cogn.* 2019; 2 (1): 36. DOI: 10.5334/joc.58
34. *Dong A., Jong M.S., King R.B.* How Does Prior Knowledge Influence Learning Engagement? The Mediating Roles of Cognitive

Load and Help-Seeking. *Front. Psychol.* 2020; 11: 591203. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.591203

35. *Chia K.H., Tan D.M.K.* Neural correlates of the big five personality traits: Understanding the brain basis of openness, conscientiousness, extroversion, agreeableness, and neuroticism. *The Asian Educational Therapist* 2024; 2 (2): 43–59.

36. *Forgas-Coll S., Huertas-Garcia R., Andriella A., Andriella S.* Does the Personality of Consumers Influence the Assessment of the Experience of Interaction with Social Robots? *Int. J. of Soc. Robotics* 2024; 16: 1167–1187. DOI: 10.1007/s12369-022-00935-5

37. *Trentini C., Tambelli R., Maiorani S., Lauriola M.* Gender Differences in Empathy During Adolescence: Does Emotional Self-Awareness Matter? *Psychological Reports* 2022; 125 (2): 913–936. DOI: 10.1177/0033294120976631

38. *Chang W., Wang H., Yan G., Lu Z., Liu C., Hua C.* EEG based functional connectivity analysis of human pain empathy towards humans and robots. *Neuropsychologia* 2021; 151: 107695. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2020.107695

39. *Chin J.H., Haring K.S., Kim P.* Understanding the neural mechanisms of empathy toward robots to shape future applications. *Front. Neurorobot* 2023; 17: 1145989. DOI: 10.3389/fnbot.2023.1145989

40. *Huang T.-X., Ishi H., Sato-Shimokawara E., Yamaguchi T.* Observation of Robots with Different Expressions on Education Application Towards Entrainment Robots. *Journal of Japan Society for Fuzzy Theory and Intelligent Informatics* 2022; 34: 522–526. DOI: 10.3156/jsoft.34.1_522

41. *Staffa M., D'Errico L., Sansalone S., Alimardani M.* Classifying human emotions in HRI: applying global optimization model to EEG brain signals. *Front. Neurorobot* 2023; 17: 1191127. DOI: 10.3389/fnbot.2023.1191127

42. *Malinowska J.K.* Can I Feel Your Pain? The Biological and Socio-Cognitive Fac-

tors Shaping People's Empathy with Social Robots. *Int. J. of Soc. Robotics* 2022; 14: 341–355. DOI: 10.1007/s12369-021-00787-5

43. *Spatola N., Wudarczyk O.A.* Ascribing emotions to robots: Explicit and implicit attribution of emotions and perceived robot anthropomorphism. *Computers in Human Behavior* 2021; 124: 106934. DOI: 10.1016/j.chb.2021.106934

44. *Маликова Т.В., Новикова Т.О., Пирогова Д.Г.* Переживание утраты детьми дошкольного возраста. *Педиатрия* 2018; 9: 111–117. DOI: 10.17816/PED96111-117 / *Malikova T.V., Novikova T.O., Pirogov D.G.* Grief and bereavement of preschool children. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2018; 9: 111–117. DOI: 10.17816/PED96111-117 (in Russian).

45. *Kim B., de Visser E., Phillips E.* Two uncanny valleys: Re-evaluating the uncanny valley across the full spectrum of real-world human-like robots. *Computers in Human Behavior* 2022; 135: 107340. DOI: 10.1016/j.chb.2022.107340

46. *Янушевич О.О., Ташкинов А.А., Минаева Н.В., Арутюнов С.Д., Асташина Н.Б., Байдаров А.А., Безукладников И.И., Южаков А.А.* Стоматологический антропоморфный робот. Новая эра в имитации врачебных манипуляций и клинического приема. *CATHEDRA – КАФЕДРА. Стоматологическое образование* 2021; (78): 54–57. EDN: USYKQC / *Yanushevich O.O., Tashkinov A.A., Minaev N.V., Arutyunov S.D., Astashina N.B., Baidarov A.A., Bezukladnikov I.I., Yuzbakov A.A.* Dental anthropomorphic robot. A new era in simulating medical procedures and clinical reception. *CATHEDRA – KAFEDRA. Stomatologicheskoe obrazovanie* 2021; (78): 54–57. EDN: USYKQC (in Russian).

47. *Bandura A., Ross D., Ross S.A.* Transmission of aggressions through imitation of aggressive models. *Journal of Abnormal and Social Psychology* 1961; 63: 575–582.

48. *Alam B.F., Bashir R., Nayab T., Husain T., Babar B.Z., Jan S.H., Fabim F.* Evaluat-

ing empathy level amongst the dental students using jefferson scale of physician empathy-health professional students. *BMC Oral Health*. 2024; 24: 516. DOI: 10.1186/s12903-024-04267-w

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование» (Проект «Новые материалы и технологии для медицины», 2024).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов:

Галстян М.С. – концепция исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи.

Харах И.Н. – сбор и анализ данных, участие в подготовке текста статьи.

Южаков А.А. – техническая оценка робототехнических систем, участие в написании и редактировании статьи.

Байдаров А.А. – техническая оценка и эксперименты с робототехническими системами, участие в написании и редактировании статьи.

Асташина Н.Б. – участие в разработке концепции исследования, сбор и анализ литературных источников, подготовка текста статьи.

Молчанов А.С. – обзор литературы, участие в написании текста статьи.

Арутюнов С.Д. – научное руководство, редактирование текста статьи, анализ полученных данных.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Поступила: 02.11.2024

Одобрена: 18.11.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Применение антропоморфных роботов для формирования у студентов медицинских вузов эмпатийности как личностной черты: обзор литературы / М.С. Галстян, С.Д. Арутюнов, И.Н. Харах, А.С. Молчанов, Н.Б. Асташина, А.А. Байдаров, А.А. Южаков // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 120–133. DOI: 10.17816/pmj416120-133

Please cite this article in English as: Galstyan M.S., Arutyunov S.D., Kharakh I.N., Molchanov A.S., Astashina N.B., Baidarov A.A., Yuzhakov A.A. The use of anthropomorphic robots for developing empathy as a personality trait in medical students: a literature review. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 120-133. DOI: 10.17816/pmj416120-133

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 378.147

DOI: 10.17816/pmj416134-140

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОСВОЕНИЯ ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННОЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ МОДЕЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА ПРИМЕРЕ РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ОБУЧЕНИЯ

А.А. Байдаров¹, А.С. Вронский², П.В. Лазарьков³, Н.Б. Асташина⁴, А.М. Шамарина^{4*}

¹ Пермский национальный исследовательский политехнический университет,

² Клинический кардиологический диспансер, г. Пермь,

³ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, г. Пермь,

⁴ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация

THE EFFECTIVENESS OF MASTERING A PATIENT-ORIENTED INTERDISCIPLINARY MODEL OF INTERACTION ON THE EXAMPLE OF ROBOT-ASSISTED LEARNING TECHNOLOGIES

A.A. Baidarov¹, A.S. Vronsky², P.V. Lazarkov³, N.B. Astashina⁴, A.M. Shamarina^{4*}

¹ Perm National Research Polytechnic University,

² Clinical Cardiology Dispensary, Perm,

³ S.G. Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery, Perm,

⁴ E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

© Байдаров А.А., Вронский А.С., Лазарьков П.В., Асташина Н.Б., Шамарина А.М., 2024

тел. +7 952 663 01 85

e-mail: shamarinaam@gmail.com

[Байдаров А.А. – кандидат технических наук, доцент кафедры автоматизации и телемеханики, ORCID: 0000-0003-3888-3358; Вронский А.С. – кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности заведующего кардиохирургическим отделением, ORCID: 0000-0002-0465-8964; Лазарьков П.В. – сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-7165-9134; Асташина Н.Б. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой ортопедической стоматологии, ORCID: 0000-0003-1135-7833; Шамарина А.М. (*контактное лицо) – врач-ординатор, ORCID: 0009-0007-7379-3936].

© Baidarov A.A., Vronsky A.S., Lazarkov P.V., Astashina N.B., Shamarina A.M., 2024

tel. +7 952 663 01 85

e-mail: shamarinaam@gmail.com

[Baidarov A.A. – PhD (Technology), Associate Professor of the Department of Automation and Telemechanics, ORCID: 0000-0003-3888-3358; Vronsky A.S. – PhD (Medicine), Acting Head of the Department of Cardiac Surgery, ORCID: 0000-0002-0465-8964; Lazarkov P.V. – Cardiac Surgeon, ORCID: 0000-0001-7165-9134; Astashina N.B. – DSc (Medicine), Head of the Department of Orthopedic Dentistry, ORCID: 0000-0003-1135-7833; Shamarina A.M. (*contact person) – Resident, ORCID: 0009-0007-7379-3936].

Цель. Оценить эффективность применения человекоподобных роботов для подготовки к аккредитации специалистов и для обучения студентов и врачей медицинского вуза.

Материалы и методы. В проспективном исследовании проанализированы данные двух групп студентов V–VI курсов лечебного и стоматологических факультетов на предмет успешности курации пациентов. Студентам предлагалось провести опрос пациента и установить предварительный диагноз с нозологиями «Ишемическая болезнь сердца» и «Кардиомиопатия Такоцубо». Первая группа проходила обучение по стандартной модели обучения путем курации пациента, вторая группа проходила обучение с использованием робота-симулятора. По окончании курации студентам предлагалось заполнить чек-лист, по которому и проводилась оценка успешности.

Результаты. Выполнить курацию по первому клиническому сценарию удалось в 85 % случаев в группе 1 и в 100 % в группе 2 ($p < 0,0001$). По второму клиническому сценарию успешная курация в группе 1 состоялась в 11 % случаях и в 100 % случаях в группе 2 ($p < 0,0001$). При оценке курации согласно чек-листу среднее количество баллов в группе 1 составило $7,3 \pm 1,5$ балла, в группе 2 – $8,5 \pm 1,6$ ($p < 0,0001$).

Выводы. Интеграция робототехнических систем в симулированное обучение увеличивает эффективность преподавательской работы с точки зрения охвата большего числа аспектов различных тем благодаря неоднократному идентичному воспроизведению ситуации.

Ключевые слова. Пациент-ориентированная модель, междисциплинарный подход, робот-ассистированные технологии, антропоморфные роботы, новые образовательные модели.

Objective. To assess the effectiveness of using humanoid robots in preparation for the specialists' accreditation and training of doctors and students of a medical university.

Materials and methods. In a prospective study, two groups of 5th–6th-year students of the medical and dental faculties were analyzed in order to find out the success of patient curation. Students were asked to conduct a patient survey and make an initial diagnosis with the nosologies "coronary heart disease" and "Takotsubo cardiomyopathy". The first group was taught by patient's supervision according to the standard training model, the second group was trained using a simulator robot. At the end of the curation, students were asked to fill in a checklist to assess their success.

Results. Curation on the first clinical scenario was successfully performed in 85 % of cases in group 1 and in 100 % in group 2 ($p < 0.0001$). On the second clinical scenario, successful curation in group 1 was carried out in 11 % of cases and in 100% of cases in group 2 ($p < 0.0001$). When assessing curation according to the checklist, the average number of points in group 1 was 7.3 ± 1.5 points, in group 2 – 8.5 ± 1.6 points ($p < 0.0001$).

Conclusions. The integration of robotic systems into simulated learning increases the effectiveness of teaching in terms of covering more aspects of various topics due to repeated identical reproduction of the situation.

Keywords. Patient-oriented model, interdisciplinary approach, robot-assisted technologies, anthropomorphic robots, new educational models.

ВВЕДЕНИЕ

Четвертая промышленная революция характеризуется развитием и применением искусственного интеллекта (ИИ) и робототехники [1]. Робот – это система, первостепенной целью которой является непрерывное выполнение задач, указанных в алгоритме, при сохранении их характеристик в процессе повторения. Применение промышленных роботов началось 30 лет назад,

когда они стали широко использоваться в качестве помощников или даже заменителей человека на производстве, на транспорте и в медицине [2].

Симуляционное обучение в медицине насчитывает тысячелетия и неразрывно связано с развитием технологий. В докомпьютерную эру в широком пользовании оказались фантомы, муляжи, манекены. С приходом компьютерных систем симуляция шагнула на новую ступень за счет вве-

дения запрограммированных алгоритмов в указанные имитационные структуры, тем самым обеспечивая формирование более реалистичных ситуаций, но при некотором ограничении количества вариантов развития событий. Век ИИ позволил преобразовать и автоматизировать традиционные подходы, что является актуальным для выполнения отдельных врачебных манипуляций, в том числе, например, во время хирургического вмешательства или на стоматологическом приеме.

Активное внедрение роботизированных систем в медицинское образование позволяет сформировать необходимые компетенции у будущих медицинских специалистов и улучшить их качество [3].

Доказано, что симуляция в обучении анестезиологов улучшает технические навыки, главной задачей которых является скорость клинического мышления и манипулятивных реакций. Навык клинического мышления должен быть развит у врача любого профиля, поэтому важность его формирования и отработки не вызывает сомнений [4]. Освоение врачебных тактических приемов является актуальным аспектом подготовки и повышения квалификации всех медицинских работников, и, по нашему мнению, сценарный подход к обучению в части интеграции специалистов разного профиля с отработкой клинических сценариев в условиях смоделированного врачебного приема может стать одним из наиболее эффективных [5].

При этом остаются дискуссионными вопросы, касающиеся формирования клинического мышления, коммуникативных навыков и эффективности освоения нозологической единицы у студентов разных медицинских специальностей с использованием антропоморфных роботов, способных моделировать клинические сценарии [6].

Актуальной на сегодняшний день является проблема междисциплинарного взаимодействия, а также особенности работы со «сложными» пациентами. Поиск ответов на эти вопросы и ряд экспериментов, проведенных авторами ранее, определил выбор *цели настоящего исследования.*

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 01.01.2023 по 01.01.2024 выполнено проспективное одноцентровое исследование на базе ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Всего в исследование включено 200 студентов V–VI курсов лечебного и стоматологических факультетов. Студентов разделили на две группы по 100 человек. Первая группа проводила обучение по стандартной модели путем опроса пациента. В задачи входили сбор жалоб и анамнеза, постановка диагноза и назначения лечения. Необходимо было выполнить курацию двух пациентов с диагнозами: 1) ишемическая болезнь сердца; 2) кардиомиопатия Такоцубо. Второй группе студентов необходимо было выполнить аналогичные задачи, но с использованием робота-симулятора в качестве стандартизированного пациента.

Для оценки использовался чек-лист, в который было включено девять пунктов, согласно ключевым принципам пациенто-ориентированности и выполнения требований по постановке диагноза и назначению лечения [8]. При успешном выполнении каждого пункта присваивался один балл (таблица).

В качестве роботизированной системы использовался антропоморфный робот на базе платформы Robo-C.

Чек-лист оценки курации пациента/ прохождения клинического диагноза

№ п/п	Параметр
1	Постановка верного диагноза
2	Полноценный сбор жалоб и анамнеза
3	Назначение лечение согласно клиническим рекомендациям с выбором оптимальной терапии
4	Уважительное отношение к пациенту
5	Целостность, логичность и преемственность лечебно-диагностического процесса
6	Информированность пациента о всех деталях лечебно-диагностического процесса
7	Создание комфортных условий пребывания пациента
8	Обеспечение эмоциональной поддержки пациента
9	Обеспечение непрерывности лечебного процесса (для обеспечения этого принципа прежде всего надо доносить подробную информацию о лекарственных препаратах, ограничениях, диете и т.д. в доступной для пациента форме)

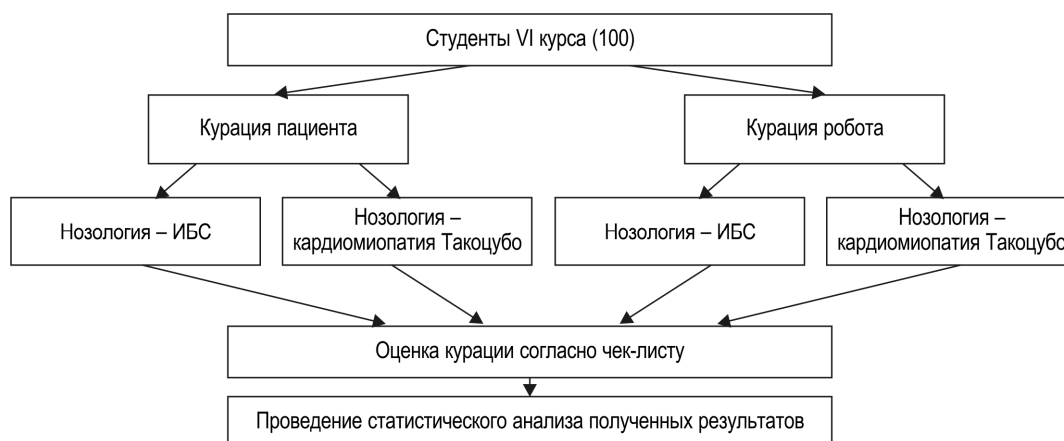
У всех пациентов было получено информированное добровольное согласие на работу со студентами.

Курация пациентов проводилась на клинической базе ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России в кардиологическом отделении ГБУЗ ПК «Ордена "Знак Почёта" Пермская краевая клиническая больница».

Для проведения исследования на роботе был создан «лингвокейс» с собственной «лингвобазой», описывающий ключевые моменты нозологий «Ишемическая болезнь сердца» и «Кардиомиопатия Такоцубо». Данные сценарии были разработаны на основе российских и международных клинических рекоменда-

ций и включали следующие разделы: вводная информация – описание образа взаимодействия с пациентом; опрос – собственно коммуникативная часть, включающая сбор жалоб и анамнеза робота-пациента; физикальный осмотр – представляющий собой набор данных осмотра пациента по системам организма; предварительный диагноз – выставляемый на основании жалоб, анамнеза, физикального осмотра; начальное лечение – базирующееся на основании предварительного диагноза с учетом анамнеза пациента; диагностические исследования – реализованные в виде набора данных для уточнения диагноза; заключительный диагноз – установленный на основании проведенных методов диагностики; лечение – сопоставимое с заключительным диагнозом сценария. В результате обработки и анализа данных получено свидетельство на ЭВМ [2]. Все предложенные наборы сведений в разделах «Физикальный осмотр» и «Диагностические исследования» включают правильные и неправильные позиции с целью оценки клинического мышления пользователя и более точного приближения к реальному врачебному приему. По окончании прохождения сценария пользователь мог ознакомиться с результатами симуляции, правильностью установленных диагнозов, назначенных методов исследования и лечения. Был разработан дизайн исследования (рисунок).

Для статистической обработки полученных результатов использовали пакеты программ MedCalc® 15.8 Portable, Microsoft Excel 2010. Качественные переменные отражены в виде количества наблюдаемого признака и процентов, а для сравнения данных использовался критерий хи-квадрат (χ^2 Пирсона). При сравнении измерений по количественным показателям для оценки статистической значимости различий применяли Т-критерий для парных выборок.

*Рис. Дизайн исследования*

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнить курацию по первому клиническому сценарию (ишемическая болезнь сердца) удалось в 85 % случаев в группе 1 (курация пациента) и в 100 % в группе 2 (курация робота) ($p < 0,0001$).

Ограничения, связанные с прохождением первого клинического сценария в группе 1, связаны с отказом пациентов (15 пациентов, 60 %), особенностями эмоционального статуса пациента (10 пациентов, 40 %).

По второму клиническому сценарию (кардиомиопатия Такоцубо) успешная курация в группе 1 (курация пациента) определялась в 11 % случаях и в 100 % – в группе 2 (курация робота) ($p < 0,0001$). В данном клиническом сценарии ограничения были связаны с отсутствием пациентов с редким заболеванием (89 %).

При оценке курации согласно чек-листу среднее количество баллов в группе 1 (курация пациента) составило $7,3 \pm 1,5$ балла, в группе 2 (курация робота) – $8,5 \pm 1,6$ ($p < 0,0001$).

Выводы

Обучение студентов лечению пациентов включает не только теоретические, но и прак-

тические занятия. Как без теории невозможна практика, так и без курации пациентов в период обучения на базе лечебных учреждений студент не сможет получить полноценные знания об аспектах изучаемой нозологии. К сожалению, не все студенты получают доступ к пациентам и не всегда рассматриваются случаи комбинированных заболеваний, когда требуется междисциплинарное взаимодействие специалистов разного профиля, в частности, при развитии неотложных состояний на стоматологическом приеме или, например, гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области в период стационарного лечения в кардиологических отделениях и т.п. Причины ограничений разнообразны: эпидемиологический режим ограниченного доступа в медицинские организации, отказ пациентов от общения со студентами, загруженность преподавателей-клиницистов, малое количество пациентов с определенными нозологиями и тем более сочетанием комбинаций. В нашем исследовании основные причины неудачной курации по первой нозологии (ишемическая болезнь сердца) в группе 1 (курация пациента) заключались в частичном ограничении доступа в клинику в связи с эпидемиологическим режимом и отказом пациентов от участия в учебном процессе. Главной

причиной неудачной курации по второму клиническому сценарию в группе 1 (курация пациента) являлось чрезвычайная редкость заболевания кардиомиопатия Такоцубо. За год клинического исследования на лечебных базах университета был лишь один пациент с данной нозологией, и за время его госпитализации провести его курацию смогла лишь одна группа студентов. При этом робот-пациент доступен ежедневно, при работе с ним нет эпидемиологических ограничений и отказа от общения со студентами, в том числе вследствие усталости. Важным преимуществом использования робот-ассистированных систем является возможность формирования и отработки сценариев с любыми редкими, в том числе орфанными, заболеваниями, а также и различными клиническими состояниями. Стоит отметить, что, согласно чек-листу, не было выявлено значимых отличий по качеству лечебного процесса между исследуемыми группами студентов в зависимости от объекта кураций.

Таким образом, в этом исследовании рассматривается и демонстрируется органичная интеграция робототехнических систем, а также предпринимается попытка спрогнозировать эффективность их использования с целью имитации вариативных клинических ситуаций и возможностью отработки междисциплинарных подходов к лечению пациентов разного профиля.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Taber J.M., Leyva B., Persoskie A.* Why do People Avoid Medical Care? A Qualitative Study Using National Data. *J. Gen. Intern. Med.* 2015; 30 (3): 290–297. DOI: 10.1007/s11606-014-3089-1
2. *Wang L., Zhou Y.H., Chiao B.J.M.* Robots and firm innovation: evidence from Chinese manufacturing. *J. Bus. Res.* 2023; 162: 113878. DOI: 10.1016/j.jbusres.2023.113878
3. *Pizam A., Ozturk A.B., Balderas-Cejudo A., Bubalis D., Fuchs G., Hara T., Chaulagain S.* Factors affecting hotel managers' intentions to adopt robotic technologies: a global study. *Int. J. Hospit. Manag.* 2022; 102: 103139. DOI: 10.1016/j.ijhm.2022.103139
4. *Sarah E. Adkins, Dylan T. Vance, Kate-lyn Sanner Dixon, Jalee Birney, Joshua Lawton, Tyler Elmendorf, Benjamin Stone, German Berbel, Lyndsey J. Kilgore,* Making surgical education intuitive: A surgical robotics primer for pre-clinical medical students. *The American Journal of Surgery* 2025; 239: 116057. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2024.116057
5. *Байдаров А.А., Асташина Н.Б., Валиахметова К.Р., Лазарьков П.В., Шамарина А.М.* Отработка навыков оказания помощи при неотложных состояниях у врачей стоматологов с использованием антропоморфных симуляционных роботов. *Виртуальные технологии в медицине* 2024; 3 (41): 312–313. DOI: 10.46594/2687-0037_2024_3_1973 / *Baidarov A.A., Astashina N.B., Valiakmetova K.R., Lazarkov P.V., Shamarina A.M.* Practicing the skills of providing emergency care to dentists using anthropomorphic simulation robots. *Virtual technologies in medicine* 2024; 3 (41): 312–313. DOI: 10.46594/2687-0037_2024_3_1973 (in Russian).
6. *Patel Saumil J., Notarianni Andrew P., Archer Kilbourne Martin, Albert Tsai, Pulton Danielle A., Linganna Regina E., Sai Bhatte, Mario Montealegre-Gallegos, Bhounesh Patel, Nathan H. Waldron, Sindhuja R. Nimma, Perin Kothari, Larissa Kiwakyou, Sean M. Baskin, Jared W. Feinman.* The Year in Graduate Medical Education: Selected Highlights from 2023. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2024; 5: 1053–0770. DOI: 10.1053/j.jvca.2024.05.003
7. *Байдаров А.А., Вронский А.С., Кабиrowa Ю.А., Лазарьков П.В., Шамарина А.М., Рудин В.В.* Использование робот-ассистированных технологий при подготовке к про-

хождению аккредитации специалистов. Виртуальные технологии в медицине 2023; 3 (37): 303–304. DOI: 10.46594/2687-0037_2023_3_1758 / Baidarov A.A., Vronsky A.S., Kabirova Yu.A., Lazarkov P.V., Shamarina A.M., Rudin V.V. The use of robot-assisted technologies in preparation for the accreditation of specialists. *Virtual technologies in medicine* 2023; 3 (37): 303–304. DOI: 10.46594/2687-0037_2023_3_1758 (in Russian).

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Пермского науч-

но-образовательного центра «Рациональное недропользование» (Проект «Новые материалы и технологии для медицины», 2024 г.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 05.11.2024

Одобрена: 19.11.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Эффективность освоения пациент-ориентированной междисциплинарной модели взаимодействия на примере робот-ассистированных технологий обучения / А.А. Байдаров, А.С. Вронский, П.В. Лазарьков, Н.Б. Асташина, А.М. Шамарина // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т.41, № 6. – С. 134–140. DOI: 10.17816/pmj416134-140

Please cite this article in English as: Baidarov A.A., Vronsky A.S., Lazarkov P.V., Astashina N.B., Shamarina A.M. The effectiveness of mastering a patient-oriented interdisciplinary model of interaction on the example of robot-assisted learning technologies. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 134-140. DOI: 10.17816/pmj416134-140

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 614.252.5

DOI: 10.17816/pmj416141-150

ГОТОВНОСТЬ И ОТНОШЕНИЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА К ОЗДОРОВИТЕЛЬНО-РЕКРЕАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ: ОЦЕНКА ПРИОРИТЕТОВ

**Ю.Н. Беляева¹, Р.Р. Усманов¹, Я.И. Фролова¹, М.А. Полиданов^{2*}, К.А. Беляев¹,
К.А. Волков¹, Д.Р. Якупова³, М.А. Кисурина⁴, Н.А. Лубочников⁴, М.А. Даниелян⁴**

¹Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,

²Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург,

³Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа,

⁴Самарский государственный медицинский университет, Российская Федерация

© Беляева Ю.Н., Усманов Р.Р., Фролова Я.И., Полиданов М.А., Беляев К.А., Волков К.А., Якупова Д.Р., Кисурина М.А., Лубочников Н.А., Даниелян М.А., 2024

тел. +7 960 358 74 00

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Беляева Ю.Н. – ассистент кафедры поликлинической терапии, общей врачебной практики и профилактической медицины, ORCID: 0000-0001-8893-1907; Усманов Р.Р. – врач-ординатор, ORCID: 0009-0000-9142-6821; Фролова Я.И. – врач-ординатор, ORCID: 0009-0006-0776-3176; Полиданов М.А. (*контактное лицо) – специалист научно-исследовательского отдела, ассистент кафедры медико-биологических дисциплин, ORCID: 0000-0001-7538-7412; Беляев К.А. – студент I курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0001-6869-1579; Волков К.А. – студент III курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3803-2644; Якупова Д.Р. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0000-4776-6896; Кисурина М.А. – врач-ординатор, ORCID: 0009-0000-9070-5802; Лубочников Н.А. – студент V курса Института клинической медицины, ORCID: 0009-0001-4099-3372; Даниелян М.А. – студент V курса Института клинической медицины ORCID: 0009-0004-3945-9000].

© Belyaeva Yu.N., Usmanov R.R., Frolova Ya.I., Polidanov M.A., Belyaev K.A., Volkov K.A., Yakupova D.R., Kisurina M.A., Lubochnikov N.A., Danielyan M.A., 2024

tel. +7 960 358 74 00

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Belyaeva Yu.N. – Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, General Medical Practice and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0001-8893-1907; Usmanov R.R. – Resident in Therapy, ORCID: 0009-0000-9142-6821; Frolova Ya.I. – Resident in Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0009-0006-0776-3176; Polidanov M.A. (*contact person) – research department specialist, assistant of the Department of Biomedical Disciplines, ORCID: 0000-0001-7538-7412; Belyaev K.A. – 1st-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0001-6869-1579; Volkov K.A. – 3rd-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0002-3803-2644; Yakupova D.R. – 6th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0000-4776-6896; Kisurina M.A. – Resident in Pediatrics, ORCID: 0009-0000-9070-5802; Lubochnikov N.A. – 5th-year Student of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0009-0001-4099-3372; Danielyan M.A. – 5th-year Student of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0009-0004-3945-9000].

READINESS AND ATTITUDE OF MEDICAL STUDENTS TO HEALTH AND RECREATIONAL ACTIVITIES: PRIORITY ASSESSMENT

Yu. N. Belyaeva¹, R.R. Usmanov¹, Ya.I. Frolova¹, M.A. Polidanov^{2*}, K.A. Belyaev¹, K.A. Volkov¹, D.R. Yakupova³, M.A. Kisurina⁴, N.A. Lubochnikov⁴, M.A. Danielyan⁴

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

²University «Reaviz», Saint Petersburg, Russian Federation

³Bashkir State Medical University, Ufa,

⁴Samara State Medical University, Russian Federation

Цель. Провести анализ уровня здоровья студентов Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского на основе субъективной оценки респондентами своего самочувствия, а также оценить уровень осведомлённости студентов-медиков о методах медицинской реабилитации (оздоровления).

Материалы и методы. Исследование включало в себя сбор данных при помощи анонимного социологического опроса (направленного на субъективную оценку самочувствия среди студентов-медиков) с использованием телефонов или планшетов. Опросом было охвачено 152 студента всех курсов и факультетов СГМУ им. В.И. Разумовского. Опрос проводился с использованием специально созданной анкеты в электронном формате через Google Form. Для математической обработки результаты исследования изначально заносили в электронную базу данных; анализ результатов исследования проводился с использованием метода описательной статистики.

Результаты. В ходе исследования установлено, что большинство студентов оценивают своё здоровье как удовлетворительное и выше среднего, при этом у них часто встречаются хронические заболевания, преимущественно связанные с органами пищеварения, опорно-двигательного аппарата, нервной и дыхательной системами. Также было выяснено, что большинство студентов знакомы с различными методами воздействия в рамках медицинской реабилитации, однако не все из них имели опыт использования этих методов.

Выводы. Студенты проявляют интерес к методам реабилитации и готовы воспользоваться ими для улучшения своего здоровья, однако большинство студентов не осведомлены о возможностях, предоставляемых университетом, и выразили огромное желание участвовать в рекреации бесплатно и с удобным расписанием.

Ключевые слова. Рекреация, реабилитация, студенты-медики, новая коронавирусная инфекция, здоровьесберегающие технологии, лечебно-профилактическая помощь.

Objective. To analyze the health level of students of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky on the basis of the respondents' subjective assessment of their well-being, as well as to assess the level of medical students' awareness about the methods of medical rehabilitation (health improvement) and the possibility to undergo it during studies at the educational institution.

Materials and methods. The study comprised data collection by means of an anonymous sociological survey (aimed at subjective assessment of well-being among medical students) using phones or tablets. 152 students of V.I. Razumovsky SSMU of all years and faculties participated in the survey. The survey was conducted using a specially created questionnaire in electronic format via Google Form. For mathematical processing, the results of the study were initially added to an electronic database; the results of the study were analyzed using the descriptive statistics method.

Results. It was determined during the study that most students assess their health as satisfactory and above average, while they often have chronic diseases, mainly those of the digestive organs, musculoskeletal, nervous and respiratory systems. It was also found out that the majority of students were familiar with various methods of medical rehabilitation, but not all of them had experience of using these methods.

Conclusions. Students are interested in rehabilitation methods and are willing to use them to improve their health, but most of the students are not aware of the recreational opportunities provided by the university and are eager to benefit from it for free and with a convenient schedule.

Keywords. Recreation, rehabilitation, medical students, new coronavirus infection, health-saving technologies, treatment and preventive care.

ВВЕДЕНИЕ

Рекреационная терапия, также известная как оздоровление и терапевтический отдых, представляет собой систематический процесс, который использует отдых и другие мероприятия, основанные на активности, для удовлетворения оцененных потребностей людей с заболеваниями и/или инвалидирующими состояниями как средство достижения психологического и физического здоровья, выздоровления и благополучия¹. В отличие от медицинской реабилитации – комплекса мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и/или компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество, рекреация (оздоровление) направлена на работу с утомленным, но здоровым пациентом.

¹ American Therapeutic Recreation Association (ATRA). 2019, available at: <https://clck.ru/38ZT26> (дата обращения: 05.02.2024); Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 № 788Н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых».

Студенты являются одной из групп, уязвимых для многих заболеваний, особенно хронических. К факторам, способствующим развитию заболеваний, относятся низкая физическая активность [1], повышенный поток научной информации, психоэмоциональное напряжение [2; 3] и другие воздействия внешней среды. Сохранение здоровья студентов является общемировой проблемой, в связи с чем ученые со всех континентов разрабатывают концепции для решения этого вопроса² [4]. Одним из таких решений является организация многоуровневой и многокомпонентной модели консультативно-оздоровительного центра для учащейся молодежи [5], развитие здоровьесберегающих технологий в пределах университета [6]. Также для создания благоприятной среды для здоровьесбережения студентов, повышения их стрессоустойчивости в сложные периоды учебы проектируются кампусы с оздоровительными комплексами [7–10], создаются специализированные пешие маршруты в лесных зонах [11], разрабатывается городская инфраструктура для повышения физической активности [12]. Идея кампусной застройки является перспективным направлением в повышении физической активности студентов, что подтверждают данные исследований [13; 14]. Кроме того, одним из решений этой проблемы может явиться разработка системы рекреационного туризма в рамках университета [15–17].

² Edmonton Charter on Health Promoting Universities and Institutions of Higher Education. – 28.02.2006, available at: https://healthycampuses.ca/wp-content/uploads/2015/01/2005_Edmonton_Charter_HPU.pdf.

Цель исследования – провести анализ уровня здоровья студентов ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (СГМУ) на основе субъективной оценки респондентами своего самочувствия, а также оценить уровень осведомлённости студентов-медиков о методах медицинской реабилитации (оздоровления) и о возможности ее реализации во время учебы в учебном заведении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало в себя сбор данных при помощи анонимного социологического опроса (направленного на субъективную оценку самочувствия среди студентов-медиков) с использованием телефонов или планшетов. Опросом было охвачено 152 студента всех курсов и факультетов СГМУ им. В.И. Разумовского. Опрос проводился с использованием специально созданной анкеты в электронном формате через Google Form.

Разрешение на проведение исследования отражено локальным этическим комитетом (ЛЭК) Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (протокол ЛЭК № 2 от 02.02.2024). Исследование проводили при наличии добровольных информированных согласий пациентов в соответствии с декларацией о соблюдении международных, а также российских этических принципов и норм (выписка из протокола № 19 заседания комитета по биоэтике от 26 октября 2018 г.). Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Для математической обработки результаты исследования изначально заносили в электронную базу данных; анализ результатов исследования проводился с использованием метода описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении данных анкет выяснено, что основную группу респондентов составили лица женского пола (74,3 %). Среди опрошенных наибольшую возрастную группу составили лица в возрасте 20–22 лет (41,4 %) и 17–19 лет (33,6 %). Также в опросе приняли участие студенты в возрасте 23–25 лет (19,7 %), 26–30 лет (1,3 %) и старше 30 лет (3,9 %). Основную часть опрошенных составили студенты II (20,4 %), III (17,1 %), IV (17,1 %), VI (17,1 %) курсов, но также были студенты I (14,5 %), V (9,9 %) курса и ординаторы (3,9 %). Из них 57 % постоянно проживают в Саратовской области, 43 % прибыли в Саратовскую область на время учёбы.

Одним из главных вопросов, который послужил целью нашей научной работы, является выяснение состояния здоровья студентов. На вопрос «Как вы оцениваете своё здоровье?» большинство опрошенных ответили, что считают своё здоровье таким, «как у большинства людей» (49,3 %) и выше среднего (32,2 %). Также были те, кто оценивали своё здоровье ниже среднего (10,5 %) и отлично (7,9 %). Стоит отметить, что никто из респондентов не отметил своё здоровье как плохое. Большинство студентов сообщили, что имеют 1–2 хронических заболевания, среди которых лидировали заболевания органов пищеварения (28,8 %), заболевания опорно-двигательного аппарата (17,1 %), расстройства нервной системы (14,5 %), заболевания органов дыхания (12,5 %) и сердечно-сосудистые расстройства (11,8 %). Также респонденты отмечали у себя заболевания эндокринной системы (7,9 %), болезни почек и мочевыводящих путей (4 %), органа зрения (3,2 %), слуха (0,7 %). При этом только треть (35,5 %) студентов отметили отсутствие каких-либо хронических заболеваний.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ) также оставила свой след на

здоровье студентов-медиков [18–22], что, несомненно, оказалось связанным с особенностями обучения (приближение теории к практике), а именно привлечением студентов к работе в качестве младшего и среднего медицинского персонала в условиях пандемии НКВИ [23; 24], а также с низкой физической активностью студентов в условиях самоизоляции [25–27]. Согласно полученным авторами данным, из числа опрошенных студентов 37,5 % имели подтверждённое инфицирование SARS-CoV-2, при этом 14,5 % были инфицированы неоднократно. К тому же 42,1 % студентов регистрировали наличие специфических симптомов, но НКВИ официально подтверждена не была. И лишь 20,4 % студентов отмечали, что никогда не болели НКВИ.

Нами была изучена осведомлённость студентов-медиков о методах медицинской реабилитации. Опрос показал, что подавляющее большинство студентов знакомы с такими методами воздействия, как лечебная физкультура (95,4 %), массаж (90,8 %), бальнеотерапия (73 %), грязелечение (75,7 %), гидротерапия (80,9 %), воздействие электрическими токами, в частности гальванизация, электрофорез, электросон, ДДТ, амплипульс, дарсонвализация, диатермия (82 %), воздействие электромагнитным полем, в частности магнитотерапия, УВЧ, индуктотермия, ДМВ, СВЧ, КВЧ-терапия (73 %), воздействие электромагнитным излучением оптического диапазона, а именно лазер, ИК-излучение, УФ-излучение (68,4 %) и тепловые процедуры (66,4 %). При этом менее осведомлены студенты-медики оказались о климатотерапии (49,3 %) и рефлексотерапии (42,8 %). Также считаем важным уточнить, что респонденты отмечали, что основную информацию о методах реабилитации впервые узнавали на соответствующих учебных дисциплинах. Согласно опросу, из всех указанных выше методов на себе большинство будущих докторов испытывали массаж (60,5 %), лечебную физ-

культуру (46,1 %) и воздействие токами (35,5 %), при этом 21,1 % респондентов отметили, что никогда не пользовались никакими методами воздействия. При этом из студентов, которым проводилась данная терапия, 54,7 % опрошенных отметили незначительный эффект от терапии, 20,5 % – выраженный эффект, а 24,8 % не заметили каких-либо изменений. Однако 80,9 % опрошенных студентов отметили, что никогда не проходили медицинскую реабилитацию после перенесённого заболевания, а 65,8 % никогда не были в санатории. Из тех студентов, кто проходил реабилитацию, 61,8 % осуществляли терапию амбулаторно по месту жительства, 9 % – в санаториях Саратовской области, 11,8 % – в санаториях региона Кавказских Минеральных Вод, а 17,6 % – в санаториях других регионов России.

Согласно ответам студентов, 82,8 % из числа опрошенных хотели бы пройти санаторно-курортное лечение. При этом наиболее желанным местом лечения являются курорты Алтая и Крыма (по 47 %), Краснодарского края (43,7 %), Кавказских Минеральных Вод (39,1 %). Также 37,7 % студентов хотели бы пройти лечение за пределами России. Посетить санатории Саратовской области желают только 2 % опрошенных. Это связано в том числе с понятным желанием молодых людей путешествовать, узнавать новые места и с их высокой мобильностью.

В ходе исследования была также проведена оценка уровня осведомлённости студентов СГМУ им. В.И. Разумовского о методах рекреации, которые предоставляет университет. Опрос показал, что большинство учащихся (68,4 %) никогда не слышали о возможностях рекреации на базах университета и не задавались таким вопросом. Среди тех студентов, кто проходил рекреацию на университетских локациях, наибольшим спросом пользовались Физкультурно-оздоровительный комплекс (26,6 %), лыжная база

СГМУ (21,9 %), база отдыха Чардым (12,5 %). Также студенты проходили лечение в кабинете психологической консультации (7,8 %), клинике профессиональной патологии амбулаторно (4,7 %) и стационарно (4,7 %) и в других клиниках СГМУ (6,3 %).

Студентам был задан вопрос, хотели бы они, чтобы университет предоставлял больше возможностей после прохождения рекреации, на что большинство опрошенных (95,4 %) ответили положительно. При этом из числа проинтервьюированных четверть (25,2 %) согласны проходить рекреацию только бесплатно, 24,5 % при удобном расписании, 15,2 % готовы проходить дважды в год во время каникул, 13,2 % – один раз в год, 6 % готовы проходить в течение года во время выходных. Среди причин нежелания проходить рекреацию студенты называют отсутствие свободного времени (45,5 %), высокую стоимость манипуляций / терапии (25 %), сомнение в квалификации специалистов (13,6 %), отсутствие веры в эффект (13,6 %), далекое расположение баз (6,8 %).

В целом отношение студентов к оздоровительно-рекреационной деятельности положительное. Практически все студенты-медики (а именно 96 % опрошенных) отмечают её важность в выздоровлении и необходимость применения в зависимости от показаний. В качестве предложений по популяризации рекреации у студентов респонденты предлагают создание отдельной студенческой поликлиники с отделением восстановительной медицины и рекреационными зонами, предоставление льгот для студентов при оплате баз и центров отдыха, физкультурно-оздоровительных центров и комплексов, информирование студентов о наличии методов и возможностей рекреации (оздоровления) в университете и обучение техниками их использования.

Выводы

В ходе исследования было установлено, что большинство студентов оценивают своё здоровье как удовлетворительное и выше среднего, при этом у них часто встречаются хронические заболевания, преимущественно связанные с органами пищеварения, опорно-двигательного аппарата, нервной и дыхательной системами. Также большинство студентов знакомы с различными методами воздействия в рамках медицинской реабилитации, однако не все из них имели опыт использования этих методов. Студенты проявляют интерес к методам реабилитации и готовы воспользоваться ими для улучшения своего здоровья, однако большинство студентов СГМУ им. В.И. Разумовского не осведомлены о возможностях рекреации, предоставляемых университетом. Большинство студентов выразили желание проходить рекреацию бесплатно и с удобным расписанием.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Kljajević V., Stanković M., Đorđević D., et al. Physical Activity and Physical Fitness among University Students – A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19 (1): 158.
2. Беляева Ю.Н. Оценка социально-гигиенических факторов, влияющих на состояние здоровья и заболеваемость студентов вузов. Социальные аспекты здоровья населения 2024; 70 (2) / Belyaeva Y.N. Assessment of socio-hygienic factors affecting the state of health and morbidity of university students. *Social aspects of public health* 2024; 70 (2) (in Russian).
3. Полиданов М.А., Волков К.А., Беляева Ю.Н. Самооценка здоровья студентов-медиков как метод изучения частоты встречаемости факторов кардиоваскулярного

риска. В сборнике: Студенческая медицинская наука XXI века. Материалы XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Витебск, 2023 / *Polidanov M.A., Volkov K.A., Belyaeva Y.N.* Self-assessment of health of medical students as a method of studying the frequency of cardiovascular risk factors. In collection: Student medical science of XXI century. Materials of XXIII International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists. Vitebsk, 2023 (in Russian).

4. Беляева Ю.Н., Пискарева В.А., Маленова А.Ю., Полиданов М.А., Мясникова А.С., Волков К.А., Зекиев С.Р., Бакарова А.З., Павленко А.И., Джабраилова Х.С., Бисултановой Т.Б., Чинаева Л.Ш.-М. Опыт интеграции бережливых технологий в систему управления качеством медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Пермский медицинский журнал 2024; 4 / *Belyaeva Y.N., Piskareva V.A., Malenova A.Y., Polidanov M.A., Myasnikova A.S., Volkov K.A., Zekiev S.R., Bakarova A.Z., Pavlenko A.I., Dzhabrailova H.S., Bisultanova T.B., Chinaeva L.Sh.-M.* Experience of integrating lean technologies into the quality management system of a medical organization providing primary medical and sanitary care. *Perm Medical Journal* 2024; 4 (in Russian).

5. Зуйкова А.А., Петрова Т.Н., Красноруцкая О.Н. Причинно-следственная связь образа жизни студентов медицинского вуза с общей заболеваемостью. Вестник новых медицинских технологий 2013; 1: 75 / *Zuikova A.A., Petrova T.N., Krasnorutskaya O.N.* Causal relationship of lifestyle of students of medical school with general morbidity. *Bulletin of new medical technologies* 2013; 1: 75 (in Russian).

6. Мугаттарова Э.Р. Формирование здоровьесберегающей среды технического вуза с использованием метода стратегического планирования. Казанский педагогический журнал 2019; 1 (132): 20–24 / *Mugat-*

tarova E.R. Formation of health-saving environment of technical university using the method of strategic planning. *Kazan Pedagogical Journal* 2019; 1 (132): 20–24 (in Russian).

7. Коврига А.А. Велоархитектура как элемент университетского кампуса, поддерживающего здоровье. Международная научно-техническая конференция молодых ученых БГТУ им. В.Г. Шухова, посвященная 170-летию со дня рождения В.Г. Шухова: сборник докладов, Белгород, 16–17 мая 2023 года. Белгород: Издательство Белгородского государственного технологического университета им. В.Г. Шухова 2023; 202–206 / *Kovriga A.A.* Veloarchitecture as an element of the university campus supporting health. International Scientific and Technical Conference of Young Scientists of V.G. Shukhov State Technological University dedicated to the 170th anniversary of V.G. Shukhov: collection of Reports, Belgorod, May 16–17, 2023. Belgorod: Publishing house of Belgorod State Technological University named after V.G. Shukhov 2023; 202–206 (in Russian).

8. Илькевич Т.Г., Медведкова Н.И. Основные направления физкультурно-оздоровительной работы студенток-художниц в условиях кампуса. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта 2015; 12 (130): 94–99 / *Ilkevich T.G., Medvedkova N.I.* Main directions of physical culture and health-improving work of female students-artists in campus conditions. *Scientific notes of P.F. Lesgaft University* 2015; 12 (130): 94–99 (in Russian).

9. Синельникова М.А. Зарубежный опыт управления образовательной инфраструктурой: лучшие мировые практики управления кампусами на примере Калифорнийского университета в Сан-Диего и Санта-Барбаре. Форум молодых ученых 2017; 6 (10): 1599–1603 / *Sinelnikova M.A.* Foreign experience of educational infrastructure management: best international practices of campus management on the example of the University of

California, San Diego and Santa Barbara. *Young Scholars Forum* 2017; 6 (10): 1599–1603 (in Russian).

10. Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н., Досов С.В., Дудыкина И.В. Психологический профиль студенческой молодежи: уровень стресса и возможности его коррекции. Современные наукоемкие технологии 2019; 6: 131–135 / Belyaeva Y.N., Shemetova G.N., Dosov S.V., Dudykina I.V. Psychological profile of student youth: stress level and possibilities of its correction. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* 2019; 6: 131–135 (in Russian).

11. Bang K.S., Lee I., Kim S., et al. The Effects of a Campus Forest-Walking Program on Undergraduate and Graduate Students' Physical and Psychological Health. *International journal of environmental research and public health* 2017; 14 (7): 728.

12. Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н., Тян Э.А., Вrabie E.E., Ашевский В.В. Оценка возможности повышения физической активности студенческой молодежи путем использования разработанной организационно-функциональной модели. Психология. Спорт. Здравоохранение: сборник избранных статей по материалам международной научной конференции, Санкт-Петербург, 29 июня 2020 года. СПб.: Издательство Частного научно-образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Гуманитарный национальный исследовательский институт «НАЦРАЗВИТИЕ» 2020; 9–11 / Belyaeva Y.N., Shemetova G.N., Tyan E.A., Vrabie E.E., Ashevsky V.V. Evaluation of the possibility of increasing physical activity of student youth by using the developed organizational and functional model. *Psychology. Sport. Zdravookhranenie: a collection of selected articles on the materials of the International Scientific Conference, St. Petersburg, June 29, 2020. St. Petersburg: Publishing house of the Private scientific and educational institution of additional professional education Humanitarian*

National Research Institute «NACRAZVITIE» 2020; 9–11 (in Russian).

13. Butler C.E., Clark B.R., Burlis T.L., et al. Physical Activity for Campus Employees: A University Worksite Wellness Program. *Journal of physical activity & health* 2015; 12 (4): 470–476.

14. Lu Z., Li Z., Mao C., et al. Correlation between Campus-Built Environment and Physical Fitness in College Students in Xi'an-A GIS Approach. *International journal of environmental research and public health* 2022; 19 (13): 7948.

15. Стрижкова И.В., Федорова О.Е. Рекреационный туризм как форма активного отдыха студентов в рамках здорового образа жизни. Инновации. Наука. Образование 2021; 31: 1473–1483 / Strizbkova I.V., Fedorova O.E. Recreational tourism as a form of active recreation of students in the framework of healthy lifestyle. *Innovations. Science. Education* 2021; 31: 1473–1483 (in Russian).

16. Коткова А.В., Айдарова Г.Н., Сулейманов А.М. Архитектурное формирование рекреационно-оздоровительной среды в условиях Республики Татарстана. Известия Казанского государственного архитектурно-строительного университета 2023; 3 (65): 185–199 / Kotkova A.V., Aidarova G.N., Suleymanov A.M. Architectural formation of recreational and health-improving environment in the conditions of the Republic of Tatarstan. *Izvestiya Kazan state architectural and construction university* 2023; 3 (65): 185–199 (in Russian).

17. Тихонов С., Асюнина О., Горбунова И. Внедрение системы здорового питания в кампус Пензенского государственного университета. От зеленого кампуса – к зеленому городу. Пенза: Издательство Пензенского государственного университета 2022; 420–435 / Tikhonov S., Asyunina O., Gorbunova I. Introduction of healthy food system in the campus of Penza State University. From green campus to green city. Penza: Penza State University Publishing House 2022; 420–435 (in Russian).

18. Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Изменение образа жизни студентов-медиков в период пандемии COVID-19. Качественная клиническая практика 2022; 1: 64–71 / *Sergeeva V.A., Lipatova T.E.* Changes in the life-style of medical students during the COVID-19 pandemic. *Qualitative Clinical Practice* 2022; 1: 64–71 (in Russian).

19. Беляева Ю.Н., Полиданов М.А., Кудашева Л.Р. и др. Изучение самооценки здоровья и факторов кардиоваскулярного риска у студентов-медиков. Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования 2023; 3: 86–90 / *Belyaeva Y.N., Polidanov M.A., Kudashева L.R. et al.* Study of self-assessment of health and cardiovascular risk factors in medical students. *Medina. Sociology. Philosophy. Applied Research* 2023; 3: 86–90 (in Russian).

20. Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н., Бабошкина Л.С., Гайдарова Д.С. Динамика психологического статуса студентов медицинского вуза при дистанционном профессиональном обучении в условиях пандемии коронавируса. Современные проблемы науки и образования 2021; 1: 44 / *Belyaeva Y.N., Shemetova G.N., Baboshkina L.S., Gaidarova D.S.* Dynamics of psychological status of medical university students at distance professional training in conditions of coronavirus pandemic. *Modern problems of science and education* 2021; 1: 44 (in Russian).

21. Zolotareva A., Belousova S., Danilova I., Tseilikman V., Lapsbin M. et al. Somatic and psychological distress among Russian university students during the COVID-19 pandemic. *International journal of psychiatry in medicine* 2023; 58 (2): 119–129.

22. Комар Я.В., Новак И.Ю. Анализ динамики заболеваемости COVID-19 среди студентов-медиков. Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора Маслакова Дмитрия Андреевича,

Гродно, 28–29 апреля 2022 года. Гродно: Издательство Гродненского государственного медицинского университета 2022; 67–70 / *Komar Y.V., Novak I.Y.* Analysis of COVID-19 morbidity dynamics among medical students. Collection of materials of the republican scientific-practical conference of students and young scientists, dedicated to the 95th anniversary of the birth of Professor Maslakov Dmitry Andreevich, Grodno, April 28–29, 2022. Grodno: Publishing house of Grodno State Medical University 2022; 67–70 (in Russian).

23. Шевченко С.С., Герасимова Т.А., Бурдакова А.М. Анализ заболеваемости студентов медицинского вуза до и в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Менеджер здравоохранения 2023; 3: 66–73 / *Shevchenko S.S., Gerasimova T.A., Burdakova A.M.* Analysis of morbidity of medical school students before and during the pandemic of a new coronavirus infection COVID-19. *Health Care Manager* 2023; 3: 66–73 (in Russian).

24. Ткаченко Н.В., Абаева А.Б., Червонный М.О., Кивва А.А. Определение показателей психического здоровья студентов-медиков, работающих в сфере здравоохранения в условиях пандемии COVID-19. *StudNet* 2021; 4 (1): 39 / *Tkachenko N.V., Abaeva A.B., Chervonny M.O., Kivva A.A.* Determination of mental health indicators of medical students working in the health care sector in conditions of pandemic COVID-19. *StudNet* 2021; 4 (1): 39 (in Russian).

25. Мальцев Д.Н., Лебедева Д.Д. Двигательная активность студентов медицинского вуза в период пандемии COVID-19. Общество. Наука. Инновации (НПК-2021): сборник статей XXI Всероссийской научно-практической конференции: в 2 т., Киров, 12–30 апреля 2021 года. Киров: Издательство Вятского государственного университета 2021; 1: 375–380 / *Maltsev D.N., Lebedeva D.D.* Motor activity of medical university students

during the COVID-19 pandemic. Society. Science. Innovations (NPK-2021): collection of articles of XXI All-Russian Scientific and Practical Conference: in 2 vol. Kirov, April 12–30, 2021. Kirov: Vyatka State University Publishing House 2021; 1: 375–380 (in Russian).

26. Bertocchi L., Vecchio R., Sorbello S., Correale L., Gentile L. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on physical activity among university students in Pavia, Northern Italy. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis* 2021; 92 6): e2021443.

27. Орлова И.И. Физическая активность студентов-медиков в период пандемии COVID-19. Физическая культура. Спорт.

Туризм. Двигательная рекреация 2021; 6 (3): 13–17 / Orlova I.I. Physical activity of medical students during the COVID-19 pandemic. *Physical culture. Sport. Tourism. Motor recreation* 2021; 6 (3): 13–17 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 14.09.2024

Одобрена: 27.09.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Готовность и отношение студентов медицинского вуза к оздоровительно-рекреационной деятельности: оценка приоритетов / Ю.Н. Беляева, Р.Р. Усманов, Я.И. Фролова, М.А. Полиданов, К.А. Беляев, К.А. Волков, Д.Р. Якупова, М.А. Кисурина, Н.А. Лубочников, М.А. Даниелян // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 141–150. DOI: 10.17816/pmj416141-150

Please cite this article in English as: Belyaeva Yu.N., Usmanov R.R., Frolova Ya.I., Polidanov M.A., Belyaev K.A., Volkov K.A., Yakupova D.R., Kisurina M.A., Lubochnikov N.A., Danielyan M.A. Readiness and attitude of medical students to health and recreational activities: priority assessment. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 141-150. DOI: 10.17816/pmj416141-150

Научная статья

УДК 622.874: 331.471

DOI: 10.17816/pmj416151-159

КОМПЛЕКСНАЯ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА ГОРНОРАБОЧИХ, ЗАНЯТЫХ ПОДЗЕМНОЙ ДОБЫЧЕЙ ПОЛИМЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РУДЫ

*А.А. Исмаилова, А.А. Мусина, Р.К. Сулейменова, А.М. Текебаева,
С.А. Жижила*, Г.К. Ерденова*

Медицинский университет Астана, Республика Казахстан

COMPREHENSIVE HYGIENIC ASSESSMENT OF THE WORKING CONDITIONS OF MINERS ENGAGED IN UNDERGROUND POLYMETALLIC ORE MINING

A.A. Ismailova, A.A. Musina, R.K. Suleimenova, A.M. Tekebaeva, S.A. Zhizhila, G.K. Erdenova
Astana Medical University, Republic of Kazakhstan*

Цель. Комплексная гигиеническая оценка условий труда горнорабочих подземной добычи полиметаллических руд с учетом выполнения различных технологических операций для прогнозирования риска нарушения здоровья и оптимизации труда.

Материалы и методы. Объектом исследования явились горнорабочие подземной добычи руды Жезкентского горно-обогатительного комбината ТОО Корпорации «Казахмыс» Восточно-Казахстанского

© Исмаилова А.А., Мусина А.А., Сулейменова Р.К., Текебаева А.М., Жижила С.А., Ерденова Г.К., 2024

тел. +7 702 683 80 40

e-mail: zhizhila.s@mail.ru

[Исмаилова А.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-5209-1317; Мусина А.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-4429-6240; Сулейменова Р.К. – кандидат медицинских наук, доцент заведующая кафедрой общественного здоровья и гигиены, ORCID: 0000-0002-5927-9929; Текебаева А.М. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и эпидемиологии, ORCID: 0009-0005-5015-8206; Жижила С.А. (*контактное лицо) – старший преподаватель кафедры общественного здоровья и эпидемиологии, ORCID: 0000-0003-1197-0371; Ерденова Г.К. – старший преподаватель кафедры общественного здоровья и эпидемиологии, ORCID: 0000-0003-0632-6186].

© Ismailova A.A., Musina A.A., Suleimenova R.K., Tekebaeva A.M., Zhizhila S.A., Erdenova G.K., 2024

tel. +7 702 683 80 40

e-mail: zhizhila.s@mail.ru

[Ismailova A.A. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Public Health and Epidemiology, ORCID: 0000-0002-5209-1317; Musina A.A. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Public Health and Epidemiology, ORCID: 0000-0002-4429-6240; Suleimenova R.K. – PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Public Health and Hygiene, ORCID: 0000-0002-5927-9929; Tekebaeva A.M. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Public Health and Epidemiology, ORCID: 0009-0005-5015-8206; Zhizhila S.A. (*contact person) – Senior Lecturer of the Department of Public Health and Epidemiology, ORCID: 0000-0003-1197-0371; Erdenova G.K. – Senior Lecturer of the Department of Public Health and Epidemiology, ORCID: 0000-0003-0632-6186].

региона. Комплексные гигиенические исследования по условиям труда различных профессиональных групп включали оценку микроклиматических параметров, освещенности, виброакустических факторов в соответствии с методическими рекомендациями «Гигиенические критерии оценки и классификация условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса».

Результаты. Результаты гигиенических исследований условий труда горнорабочих подземной добычи полиметаллической руды Жезкентского ГОК Корпорации «Казахмыс» позволили установить ряд неблагоприятных производственных факторов. Так, показатели относительной влажности воздуха варьировались в пределах 96,1 %, запыленность в воздухе рабочей зоны превышала ПДК в 4,5 раза, показатели шума и общей вибрации превышали ПДУ от 11 до 28 дБА.

Выводы. Результаты комплексной гигиенической оценки условий труда горнорабочих позволили установить, что условия труда машинистов по управлению горной техникой соответствовал по степени вредности 3-му классу 3-й степени, а труд горнорабочих вспомогательных профессий – 3-му классу 2-й степени.

Ключевые слова. Охрана здоровья работающего населения, гигиена и медицина труда, профессиональный риск, горнорудная отрасль.

Objective. To carry out a comprehensive hygienic assessment of the working conditions of miners of underground polymetallic ores mining, taking into account various technological operations to predict the risk of the development of health disorders and to optimize labor.

Materials and methods. The object of the study was the miners of the underground ore mining of the Zhezkent mining and processing plant (MPP) of Kazakhmys Corporation LLP in the East Kazakhstan region. Comprehensive hygienic studies on working conditions of various professional groups included an evaluation of microclimatic parameters, illumination, vibroacoustic factors in accordance with the Methodological Recommendations "Hygienic criteria for the assessment and classification of working conditions according to the indicators of harmfulness and danger of the working environment factors, severity and intensity of the labor process".

Results. The results of the hygienic studies of the working conditions of miners of underground polymetallic ore mining of the Zhezkentsky MPP of the Kazakhmys Corporation demonstrated a number of unfavorable production factors. Thus, the relative air humidity varied within 96.1%, the dust content in the air of the working area exceeded the maximum permissible concentration (MPC) by 4.5 times, the noise and general vibration indicators exceeded the MPC from 11dB to 28dB.

Conclusions. The results of a comprehensive hygienic assessment of the working conditions of miners of the underground polymetallic ore mining of the Zhezkentsky MPP allowed us to establish that the working conditions of engineers for mining equipment management by the degree of harmfulness corresponded to the 3rd class of the 3rd degree, and the work of miners of auxiliary professions - to the 3rd class of the 2nd degree.

Keywords. Health protection of the working population, occupational hygiene and medicine, occupational risk, mining industry.

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение права работника на труд без риска потери здоровья является приоритетным направлением государственной политики многих стран мира. Здоровье работающего населения – это стратегический потенциал, фактор национальной безопасности, стабильности и благополучия общества [1].

Вопросы охраны здоровья и безопасности труда работников промышленных предприятий являются не только социальной, экономической, но и политической проблемой, которые требуют комплексной оценки условий труда и состояния здоровья с позиции профессиональных рисков¹. Международное

¹ American Industrial Hygiene Association. White Paper on Risk Assessment and Risk Management. AIHA 1997; 311–313.

сообщество по безопасности труда рекомендует пересмотр нормативно-правовых актов в области охраны здоровья работников вредных производств с позиции профессиональных рисков для ранней диагностики и профилактики производственно обусловленных и профессиональных заболеваний².

Горнорудная промышленность Казахстана занимает одно из ведущих мест в экономической политике страны, ориентированной на благосостояние народа. На территории страны крупнейшие запасы цветных и редких металлов расположены группами и образуют рудные районы. Среди наиболее известных из этих районов следует отметить рудный Алтай с его многочисленными полиметаллическими месторождениями, содержащими свинец, медь, кадмий, селен, теллур, серебро, золото и другие. Не менее крупным и более разнообразным по набору металлов районов является Центральный Казахстан с уникальными барито-свинцово-цинковыми и вольфрамо-молибденовыми месторождениями. На Севере Казахстана сосредоточены месторождения бокситов. На юге в пределах хребтов Каратау и Джунгарского Алатау находится Миргалимсайская и Текелинская группы свинцово-цинковых месторождений. На продолжении Урала в Актюбинской области, кроме уникальных запасов хромитов, выявлены промышленные месторождения меди и цинка [2; 3].

Условия труда на предприятиях горнорудной отрасли зависят не только от технологии производства, но и от соответствия санитарно-гигиеническим требованиям производственной среды на рабочих местах. На предприятиях горнорудной промышленности активно внедряются автоматизированные системы управления технологическим оборудованием, направленные на оптимизацию

трудовой деятельности (механизированы процессы бурения, доставки, погрузки и транспортировки рудных материалов из забоя, флотации, агломерации и обогащения руды и др). Но, несмотря на внедрение высокопроизводительных машин и механизмов, горнорудная промышленность остается отраслью с наиболее неблагоприятными и опасными условиями труда [4–5].

Риск нарушения здоровья работников вредных производств зависит не только от длительности воздействия вредных производственных факторов, но и адаптационных возможностей различных функциональных систем организма. Состояние здоровья работников вредных производств оценивается по данным заболеваемости с временной утратой трудоспособности и результатов ежегодных периодических медицинских осмотров. Для прогнозирования риска развития профессиональных заболеваний необходимо учитывать показатели вредности и опасности условий труда [6–8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексные гигиенические исследования по оценке условий труда горнорабочих подземной добычи руды проводились на Жезкентском горно-обогатительном комбинате ТОО Корпорации «Казахмыс» Восточно-Казахстанского региона. Всего работающих 1315 человек, из них: ИТР – 123 человека и подземных горнорабочих – 1192.

Параметры микроклимата определялись прибором «Метеометр-200». Диапазон измерения прибора по влажности составил от 10 до 98 %, по температуре воздуха от – 40 до +58 °С, по скорости воздушного потока от 0,1 до 20 м/с. Оценка освещенности проводилась люкс-метром «Аргус-12» с диапазоном измерения освещенности 1–200 000 лк, яркости 1–200 000 кд/м² в спектральном диапазоне 0,38–0,8 мкм. Оценка параметров

² Criteria and Methods for Preparing Emergency Exposure Guidance Level (EEGL), Short-Term Public Emergency Guidance Level (SPEGL), and Continuous Exposure Guidance Level (CEGL) Documents. Washington 1996; 2: 69–72.

шума и вибрации проводилась при помощи виброакустической аппаратуры фирмы «Брюль и Кьер». Оценка пылегазовой смеси осуществлялась весовым методом в соответствии ГН № 841 от 03.12.2004 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) и ориентировочные безопасные уровни вредных веществ в воздухе рабочей зоны».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подземная добыча полиметаллической руды на Жезкентском горно-обогатительном комбинате Корпорации «Казахмыс» Восточно-Казахстанской области осуществляется с 1977 г.

Анализ химического состава добываемой полиметаллической руды позволил выявить высокое содержание железа (28–32 %), двуокиси кремния (10–15 %), меди (3,5–5 %), цинка (3,2–4,8 %), серно-кислого бария (2–6 %), свинца (0,5–1 %), трехокиси алюминия и калия (2–3 %), золото (0,4–0,8 г/т), серебро (30–50 г/т) и др. Добываемая полиметаллическая руда в своем составе содержит следующие минералы: пирит (FeS_2) – 71,9 %, сфалерит (ZnS) – 6,9 %, халькопирит (CuFeS_2) – 13,4 % и галенит (PbS) – 0,66 %. Удельная плотность руды составляет 3,5–4,3 г/м³, удельная плотность породы 2,67 г/м³, коэффициент разрыхления 1,6–1,5, и влажность руды до 5 %.

Технологическая характеристика подземной добычи руды включает следующие этапы: разрушение рудного массива, процессы бурения и выемки руды, погрузку и транспортировку рудной массы на скреперные конвейеры, зачистку почвы и крепление внутризабойного пространства.

При добычи руды применяются различные типы технологического оборудования: буровые каретки типа «Минибур-Универсал», буровой агрегат SIMBANI-157, КБУ и ЛПС. Зарядка шпуров осуществляется вручную с помощью пневмозарядчиков типа ЗП-2, ЗП-5 и ЗП-25. Крепление забоя проводилось арочной металлической крепью СВП-27 и торкет-бетоном. Погрузка и транспортировка руды в подземных забоях осуществляется при помощи погрузочно-разгрузочных машин марки TOP-300, R-1300 фирмы CATERPILLAR.

Параметры микроклимата в подземных рудниках позволили выявить, что температура воздуха на глубине свыше 1300 м характеризуется суточными колебаниями в пределах от 22,5 до 25,8 °С. Воздух рабочей зоны характеризовался нагревающим микроклиматом, где температура превышала нормативные значения от 5 до 10 °С (табл. 1).

Показатели относительной влажности воздуха на рабочих местах колебались в пределах от 84,3 ± 2,1 до 96,1 ± 2,5 %, что связано с широким применением пневмо- и гидроорошения для подавления пылегазовой смеси.

Таблица 1

Показатели микроклимата на рабочих местах в подземных шахтах Жезкентского ГОК, $M \pm m$

Рабочее место	Температура воздуха, °С	Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/с
Бурение шпуров в проходческом забое	25,8 ± 2,8	96,1 ± 2,5	0,28 ± 0,07
Управление горной техникой в очистном забое	22,5 ± 2,1	87,3 ± 3,0	0,29 ± 0,09
Процесса погрузки и транспортировки руды	24,2 ± 3,1	89,2 ± 2,3	0,30 ± 0,09
Крепление забоев	24,5 ± 1,9	84,3 ± 2,1	0,18 ± 0,08
Зачистка почвы	23,8 ± 2,8	87,3 ± 1,9	0,26 ± 0,08

Показатели скорости движения воздуха в проходческих и очистных забоях (особенно в тупиковых зонах) достигали 0,18–0,30 м/с, несмотря на систематическое продувание горных выработок. По мере продвижения горнорабочих по горным выработкам, скорость движения воздуха достигала высоких значений (от 1,5 до 4,0 м/с), что связано с интенсивной работой вентиляционных установок, предназначенных для проветривания накопившейся пылегазовой смеси.

Показатели освещенности на рабочих местах в очистных и проходческих забоях при использовании общих и индивидуальных светильников ниже на 45,7 % санитарных нормативных значений. Так, параметры освещенности в груди забоя колебались в пределах от 22 до 35 лк, у почвы – от 10 до 18 лк, у пульта управления при удалении источника света на 1,5–2 м от поверхности различения – от 30 до 55 лк.

Уровни запыленности в горных выработках зависели от вида применяемой тех-

ники и эффективности противопылевых мероприятий. Пункты погрузки, перегрузки руды и породы, погрузочные и буровые машины и другие источники пылеобразования оборудованы укрытиями и форсунками для орошения водой. Перфораторы на бурильных установках оснащены гибкими шлангами для подачи воды.

Несмотря на предварительное увлажнение руды и породы, содержание пыли на рабочих местах горнорабочих в подготовительных забоях превышало предельно допустимые концентрации (табл. 2).

Так, показатели ССК пыли при погрузочно-разгрузочных работах и буровзрывной проходке, зачистке почвы и креплении забоя превышали ПДК до 4,5 раза.

Самые неблагоприятные пылевые нагрузки испытывали бурильщики при бурении шпуров и проведении взрывных работ, а также машинисты по управлению погрузочно-разгрузочной техникой, где уровни ССК пыли достигали от 15,4 до 18,4 мг/м³.

Таблица 2

Гигиеническая оценка параметров запыленности воздуха рабочей зоны горнорабочих подземной добычи полиметаллических руд Жезкентского ГОК, $M \pm m$

Точка отбора	ПДК, мг/м ³	Фактическое содержание, мг/м ³	Среднесменная концентрация (ССК), мг/м ³	Превышение ПДК, количество
Добычной забой				
Горнорабочие очистного забоя	4	13,8 14,0 15,2	14,3 ± 0,88	3,5
Погрузочный заезд				
Машинисты погрузочно-доставочных машин	4	15,6 15,8 15,4	15,6 ± 0,13	3,9
Проходческий забой				
Проходчики	4	18,4 18,0 17,6	18,0 ± 0,5	4,5
Крепильщики	4	17,8 17,2 16,6	17,2 ± 0,8	4,3

Высокие показатели запыленности воздуха в очистных забоях варьировались в пределах $14,3 \pm 0,88 \text{ мг/м}^3$ с учетом работы горной техники. По мере удаления от основной зоны выемки руды концентрация пыли заметно снижались – более чем в 3,2 раза.

Высокие уровни запыленности воздуха рабочей зоны превышали нормативные значения более чем в 4,7 раза, что связано с работой по зачистке почвы и креплению забоя. Однако при проведении пневмозарядки шпуров уровень ССК пыли достигал свыше $18,4 \text{ мг/м}^3$, что обусловлено конструктивной особенностью трубки для зарядки шпуров. Имеющийся изгиб трубки в 140° выполнял защитную функцию таким образом, что рабочий находился в стороне на расстоянии около 0,8 м от реактивного пылевого выброса из шпура. Выброшенная сжатым воздухом пылевая масса содержала в себе в основном крупные частицы. Из-за своей тяжести и силы воздействия воздушного потока крупные фракции пыли быстро осаждались, а мелкие фракции пыли более длительное время находились во взвешенном состоянии.

Горнорабочие подземных рудничных шахт обеспечены противопылевыми респираторами, задерживающими проникновение пыли в нижние отделы органов дыхания до

85,4–87,9 %. Результаты анализа физико-химических свойств рудничной пыли позволили установить, что концентрация мелко-дисперсной пыли составляет около 85,7 %.

Эксплуатация горной техники в подземных условиях добычи руды является источником высоких уровней вибрации и шума на рабочих местах. Так, при работе бурильных агрегатов, проходческих и очистных комбайнов, скреперных лебедок и других механизмов уровни звукового давления в октавных полосах от 31,5 до 8000 Гц превышали ПДУ от 1 до 28 дБА (табл. 3). При эксплуатации буровых установок («Минибур-Универсал» и буровой агрегат SIMBANI, КБУ и ЛПС), погрузочных машин (типа ТОР-300) уровень шума превышал ПДУ в среднем от 16 до 38 дБА. На частоте от 1000 до 8000 Гц уровень шума превышал ПДУ от 11 до 17 дБА. При работе погрузочных машин R-1300 уровень эквивалентного шума превышал значение ПДУ на 10 дБА.

Показатели общей вибрации при работе буровых установок, погрузочной техники и ручных перфораторов превышали ПДУ от 7 до 22 дБ.

Параметры локальной вибрации при использовании ручных перфораторов марки ПЭР-63, ПЭР-54 превышали ПДУ на 2–4 дБ на частотах от 250 до 1000 Гц (табл. 4).

Таблица 3

Оценка частотной характеристики и шума при работе технологического оборудования в подземных рудниках Жезкентского ГОК

Технологические оборудования	Уровни звукового давления в октавных полосах со среднегеометрическими частотами, Гц									Уровни шума, дБА
	31,5	63	125	250	500	1000	2000	4000	8000	
СНИП № 139	107	95	87	82	78	75	73	71	69	80
Минибур-Универсал	106	93	82	80	80	92	86	82	84	108
Буровые агрегаты SIMBANI	114	96	88	84	82	80	77	75	72	96
ЛС-17	105	96	92	88	83	79	76	75	72	96
ЛПС-55	108	97	93	87	82	80	77	76	73	98
КБУ	110	98	94	88	84	80	79	77	75	95
Ручной пневмозарядчик	116	104	96	85	83	82	78	73	70	99
ПРМ ТОРО-300	109	101	94	84	81	78	75	73	71	97

Таблица 4

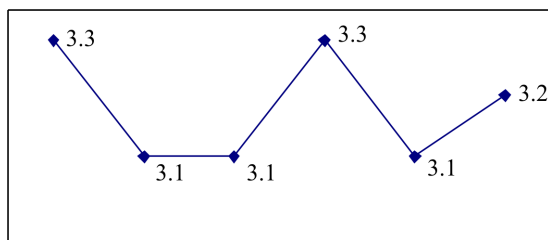
Гигиеническая характеристика локальной вибрации на рукоятках горных машин, применяемых на Жезкентском ГОК

Наименование оборудования	Среднегеометрические частоты, Гц							Эквивалентный корректированный уровень, дБ
	16	31,5	63	125	250	500	1000	
СП 310	109	109	109	109	109	109	109	112
ЛПС, рукоятка	78	91	95	96	102	107	111	93
Буровой агрегат, рукоятка	79	109	108	112	111	112	113	112
ПЭР-63, рукоятка	78	85	90	96	102	110	112	110

Таблица 5

Оценка класса вредности условий труда горнорабочих подземной добычи руды на Жезкентском ГОК

Рабочее место	Микро-климат	Пыль, газы	Освещенность	Шум	Вибрация
Маш. бурильных установок	3.1	3.2	3.1	3.1	3.2
Маш. скреперных лебедок	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
Маш. погрузочно-доставочных машин	3.1	3.1	3.1	3.1	2
Горнорабочих подземных	3.1	3.1	3.1	3.1	2
Крепильщиков	3.1	3.2	3.1	3.1	3.2
Проходчиков	3.1	3.1	3.1	3.1	3.2



МБУ МПДМ МСЛ Креп. Г/раб Прох.

Рис. Оценка класса вредности условий труда на рабочих местах горнорабочих подземной добычи руды Жезкентского ГОК

По результатам комплексной гигиенической оценки условий труда нами установлены классы вредности и опасности труда по основным физическим факторам производственной среды (табл. 5).

На рисунке представлена оценка вредности и опасности условий труда на рабочих местах основных профессиональных

групп, занятых подземной добычей руды на Жезкентском ГОК, в соответствии с требованиями руководства «Гигиенические критерии оценки условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса».

Обобщая результаты комплексных гигиенических исследований, необходимо отметить, что, несмотря на внедрение новейших техник и оборудования, условия труда остаются вредными. Так, наиболее вредные условия труда выявлены на рабочих местах машинистов по управлению бульдозерной техникой (класс 3.3), крепильщиков (класс 3.3.) и проходчиков (класс 3.2).

Таким образом, вопросы улучшения условий труда на предприятиях горнорудной отрасли требуют межведомственного взаимодействия Министерства здравоохранения и Министерства труда и социальной защиты

Республики Казахстана в области обеспечения безопасности труда и охраны здоровья работающего населения.

Внедрение методических рекомендаций по оценке профессиональных рисков на промышленных предприятиях позволит работодателям своевременно применять организационно-технические, медико-профилактические и санитарно-гигиенические мероприятия, направленные на оптимизацию труда работников вредных производств.

Выводы

1. Результаты оценки условий труда в подземных шахтах Жезкентского ГОК позволили установить:

- высокие показатели температуры воздуха (от 22,5°C до 25,8 °C) характеризует условия труда подземных работников как нагревающий микроклимат;

- высокие показатели скорости движения воздуха (от 2 до 5 м/с) обусловлены работой вентиляционных установок;

- низкие параметры освещенности рабочей зоны связаны с использованием индивидуальных светильников;

- высокие концентрации пыли (15,4 до 18,4 мг/м³) обусловлены погрузочно-разгрузочными работами, работой буровых установок и другой горной техникой;

- высокие показатели уровня шума, превышающие ПДУ от 1 до 28 дБА, и общей вибрации (от 7 до 22 дБ) обусловлены различной работой горной техники;

- превышение показателей локальной вибрации (от 2 до 4 дБ) обусловлено использованием различных марок ручных перфораторов.

2. Условия труда машинистов по управлению горной техникой соответствовали по вредности 3-му классу 3-й степени, а труд горнорабочих, трудящихся на вспомогательных работах, – 3-му классу 2-й степени.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Измеров Н.Ф., Денисов Э.И., Морозова Т.В. Охрана здоровья работников: гармонизация, терминология, законодательства и практики с международными стандартами. Медицина труда и промышленная экология 2012; 8: 1–6 / *Izmerov N.F., Denisov E.I., Morozova T.V.* Employee health protection: harmonization, terminology, legislation and practice with international standards. *Medicina truda i prom. ekologiya* 2012; 8: 1–6 (in Russian).

2. Байдаулет И.О., Досыбаева Г.Н., Букеева Ж.М. Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда лиц, занятых на уранодобывающей промышленности на современном этапе. Деятельность санитарно-эпидемиологической службы и современные проблемы охраны здоровья населения: сб. респ. науч.-практ. конф. Караганда 2009; 31–33 / *Bajdaulet I.O., Dosybaeva G.N., Bukeeva ZH.M.* Sanitary and hygienic characteristics of the working conditions of persons employed in the uranium mining industry at the present stage. *Deyatel'nost' sanitarno-epidemiologicheskoy sluzhby i sovremennye problemy ohrany zdorov'ya naseleniya: sbornik respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii Karaganda* 2009; 31–33 (in Russian).

3. Баттакова Ж.Е., Мухаметжанова С.Е., Шрайманов Б.С. Показатели профессионального риска и этиологический анализ в зависимости от профессии и стажа горнорабочих ТОО «Корпорация Казахмыс». Гигиена труда и медицинская экология 2010; 3 (28): 63–69 / *Battakova ZH.E., Muhametzhanova S.E., Shrajmanov B.S.* Occupational risk indicators and etiological analysis depending on the profession and length of service of miners of Kaza-Khmys Corporation LLP. *Gigiena truda i med. ekologiya* 2010; 3 (28): 63–69 (in Russian).

4. Чеботарёв А.Г., Гибадулина И.Ю., Горячев Н.С. Гигиеническая оценка физико-химических свойств рудничного аэрозоля.

Профессиональная патология горнорабочих, обслуживающих самоходное дизельное оборудование. Горная промышленность 2020; 1: 30–35 / *Shebotaryov A.G., Gibadulina I.Yu., Goryachev N.S.* Hygienic assessment of the physico-chemical properties of the mine aerosol. Occupational pathology of miners servicing self-propelled diesel equipment. *Gornaya promyshlennost'* 2020; 1: 30–35 (in Russian).

5. Горяев Д.В., Фадеев А.Г., Шур П.З. Гигиеническая оценка условий труда и профессиональной заболеваемости работников горнодобывающей промышленности в арктической зоне Норильского промышленного района. Анализ риска здоровью 2023; 2: 88–91 / *Goryaev D.V., Fadeev A.G., Shur P.Z.* Hygienic assessment of working conditions and occupational morbidity of mining industry workers in the Arctic zone of the Norilsk Industrial District. *Analiz riska zdorov'yu* 2023; 2: 88–91 (in Russian).

6. Страшеникова Т.Н., Олещенко А.М., Суржигов Д.В., Кислицина В.В. Оценка условий труда работников предприятия по добыче железной руды. Санитарный врач 2019; 8: 23–30 / *Strashnikova T.N., Oleshchenko A.M., Surzhikov D.V., Kislicina V.V.* Assessment of the working conditions of employees of an iron ore mining enterprise. *Sanitarnyj vrach* 2019; 8: 23–30 (in Russian).

7. Аманжол И.А., Исмаилова А.А., Аманбекова А.У. Научно-методологические подходы к оценке управления здоровьем работающего населения Казахстана. Медицина труда и промышленная экология 2012; 7: 1–5 / *Amanzhol I.A., Ismailova A.A., Amanbekova A.U.* Scientific and methodological approaches to assessing the health management of the working population of Kazakhstan. *Medi-*

cina truda i prom. Ekologiya 2012; 7: 1–5 (in Russian).

8. Бухтияров И.В., Чеботарёв А.Г., Курьеров Н.Н., Сокур О.В. Актуальные вопросы улучшения условий труда и сохранения здоровья работников горнорудных предприятий. Медицина труда и промышленная экология 2019; 59 (7): 24–29 / *Bubtiyarov I.V., Shebotaryov A.G., Kur'arov N.N., Sokur O.V.* Topical issues of improving working conditions and preserving the health of mining workers. *Medicina truda i prom. ekologiya* 2019; 59 (7): 24–29 (in Russian).

Финансирование. Работа выполнена в рамках инициативной НИР на тему «Прогнозирование нарушения здоровья работников занятых добычей и обогащением полиметаллических руд с позиции профессиональных рисков» (номер гос. регистрации 0123РК И 0358 от 27.09.2023).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Исмаилова А.А., Мусина А.А. – разработку концепции.

Сүлейменова Р.К., Текебаева А.М., Жижила С.А., Ерденова Г.К. – исполнение.

Сүлейменова Р.К., Текебаева А.М., Жижила С.А., Ерденова Г.К. – обработка результатов.

Исмаилова А.А., Мусина А.А. – научная интерпретация результатов.

Исмаилова А.А., Жижила С.А. – написание статьи.

Поступила: 22.02.2024

Одобрена: 24.10.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Комплексная гигиеническая оценка условий труда горнорабочих, занятых подземной добычей полиметаллической руды / А.А. Исмаилова, А.А. Мусина, Р.К. Сүлейменова, А.М. Текебаева, С.А. Жижила, Г.К. Ерденова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 151–159. DOI: 10.17816/pmj416151-159

Please cite this article in English as: Ismailova A.A., Musina A.A., Suleimenova R.K., Tekebaeva A.M., Zhizhila S.A., Erdenova G.K. Comprehensive hygienic assessment of the working conditions of miners engaged in underground polymetallic ore mining. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 151-159. DOI: 10.17816/pmj416151-159

Научная статья

УДК 314 (470.53) «2012–2023»

DOI: 10.17816/pmj416160-172

АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В ПЕРМСКОМ КРАЕ В 2012–2023 ГГ.

О.М. Пастухова*, Е.А. Воронова, Н.В. Исаева

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация*

ANALYSIS AND ASSESSMENT OF THE DEMOGRAPHIC SITUATION IN PERM REGION IN 2012–2023

O.M. Pastukhova*, E.A. Voronova, N.V. Isaeva

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Анализ демографической ситуации в Пермском крае за 2012–2023 гг., выявление основных тенденций, особенностей и проблем.

Материалы и методы. Применен метод статистического анализа показателей демографической ситуации в Пермском крае, Приволжском федеральном округе, Российской Федерации. В качестве исходных данных использованы материалы ресурсов Федеральной службы государственной статистики: Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС), Росстата и Пермьстата.

Результаты. Выявлены следующие особенности демографической ситуации в Пермском крае в период с 2012 по 2023 г.: снижение численности населения идет более быстрыми темпами, чем в среднем по России, за счет более высокой смертности, особенно среди мужчин трудоспособного возраста; структура смертности в зависимости от причин в трудоспособном возрасте значительно отличается от таковой у населения в целом; выражена деформация гендерной и возрастной структуры; снижена ожидаемая продолжительность жизни при рождении и ожидаемая продолжительность здоровой жизни.

© Пастухова О.М., Воронова Е.А., Исаева Н.В., 2024

тел. +7 902 474 30 40

e-mail: ola.66@yandex.ru

[Пастухова О.М. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом права, ORCID: 0009-0006-9164-0290; Воронова Е.А. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом права, ORCID: 0000-0003-4465-7453; Исаева Н.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом права, ORCID: 0009-0007-0626-7979].

© Pastukhova O.M., Voronova E.A., Isaeva N.V., 2024

tel. +7 902 474 30 40

e-mail: ola.66@yandex.ru

[Pastukhova O.M. (*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Public Health and Healthcare with the Course in Law, ORCID: 0009-0006-9164-0290; Voronova E.A. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Public Health and Healthcare with the Course in Law, ORCID: 0000-0003-4465-7453; Isaeva N.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare with the Course in Law, ORCID: 0009-0007-0626-7979].

Выводы. Демографическая ситуация в Пермском крае в 2012–2023 гг. соответствует явной фазе демографического кризиса, характеризующейся прямой естественной убылью населения. При планировании демографической политики в регионе необходима ориентация на снижение предотвратимой смертности трудоспособного населения, особенно мужского; укрепление репродуктивного здоровья и формирование репродуктивного поведения молодежи, продолжение развития института семьи, повышение качества жизни пожилого населения, в том числе организация медицинской помощи.

Ключевые слова. Демографическая ситуация, рождаемость, смертность, продолжительность жизни.

Objective. To analyze the demographic situation in Perm region in the period from 2012 to 2023, to determine the main trends, features and problems.

Materials and methods. The method of statistical analysis of the demographic situation's indicators in Perm region, Privolzhsky federal district, and the Russian Federation was applied. The data of the resources of the Federal State Statistics Service which includes the Unified Interdepartmental Information and Statistical System (UIISS), Rosstat and Permstat served as the raw data.

Results. The following features of the demographic situation in Perm Region in the period from 2012–2023 have been identified: population decline is proceeding faster than on average in Russia due to higher mortality rate, especially among men of working age; the structure of mortality rate, depending on the causes differs significantly from that of the population on the whole; gender and age structural deformity is marked; life expectancy is reduced and healthy life expectancy is lower.

Conclusions. The demographic situation in Perm region in the period 2012–2023 corresponds to an obvious phase of the demographic crisis, characterized by a direct natural population decline. When planning a demographic policy in the region, it is necessary to focus on reducing the preventable mortality rate of the working-age population, especially in the male; on reproductive health improvement and young people's reproductive behavior, on continuation of the family institution development, on improving the elderly population's quality of life, including health care delivery.

Keywords. Demographic situation, birth rate, mortality rate, life expectancy.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий постоянно возрастает актуальность демографических проблем во всем мире. Вопросы народосбережения являются стратегическим приоритетом в деятельности руководства нашей страны. В этом году завершается национальный проект «Демография». В новом Указе Президента РФ от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года»¹ первой национальной целью названо «сохранение населения, укрепление здоровья и повышение благополучия

людей, поддержка семьи», определены целевые демографические показатели и задачи, выполнение которых будет характеризовать ее достижение, не зависящие от существующей структуры населения, даны поручения Правительству разработать новые национальные проекты и единый план достижения целей национального развития.

В связи с этим представляет интерес анализ существующей демографической ситуации в Пермском крае.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен статистический анализ показателей демографической ситуации в Пермском крае, Приволжском федеральном округе, Российской Федерации. Для исследования были использованы данные ресурсов Феде-

¹ Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года», available at: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202405070015>

ральной службы государственной статистики: Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС)², Росстата³ и Пермьстата⁴.

Основной период наблюдения – 2012–2023 гг. Для показателей, характеризующих продолжительность здоровой жизни, – 2019–2023 гг. (в связи с отсутствием более ранних данных).

Оценена динамика и характеристика основных демографических показателей, влияющих на социально-экономическое развитие региона: численность и возрастно-половой состав населения, рождаемость, смертность, естественный прирост, младенческая смертность, ожидаемая продолжительность жизни при рождении и ожидаемая продолжительность здоровой жизни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Численность населения Пермского края за период с 2012 по 2023 г., ежегодно снижаясь, уменьшилась на 127 тыс. человек (5,0 %) и составила в 2023 г. 2 501 809 человек. Это общая тенденция для Приволжского федерального округа, Российской Федерации [1; 2], но с 2015 г. в Прикамье убыль идет более высокими темпами, чем в Приволжском федеральном округе. А по России в целом отрицательная динамика зафиксирована только с 2020 г. До этого динамика численности была положительной (прирост населения по РФ в 2014 г. почти на 2 % связан с присоединением Крыма).

Изменения в численности различных возрастных групп проходили неравномерно. Число жителей Пермского края моложе трудоспособного возраста (моложе 16 лет) увеличи-

валось с 2010 по 2018 г., затем, после двухлетней стабилизации, началось снижение.

Количество жителей трудоспособного возраста (женщины 16–56 лет, мужчины – 16–61 год) – наоборот, снижалось до 2019 г. и несколько стабилизировалось, сохранив общую тенденцию к снижению при этом, период стабилизации нельзя связывать с началом действия пенсионной реформы, так как возрастной состав категорий не привязан к пенсионному возрасту.

Динамика численности населения старше трудоспособного возраста (женщины старше 56 лет, мужчины – старше 61 года): до 2019 г. – рост, затем – ступенчатое снижение, но на всем протяжении исследуемого периода численность старшего поколения было выше численности молодого.

Динамика изменения возрастной структуры населения Пермского края аналогична: доля лиц трудоспособного возраста снижалась с 60,0 % в 2012 г. до 54,4 % в 2019 г., затем слабый рост до 55,6 %, но не за счет увеличения численности трудоспособного населения, а за счет снижения числа молодой и старшей групп. Доля лиц старше трудоспособного возраста стабильно выше доли лиц моложе трудоспособного возраста и составила в 2023 г. 24,2 против 20,2 %.

Для оценки демографического старения важным показателем является доля лиц в возрасте 65 лет и старше. По шкале демографического старения ООН старым считается население, где уровень лиц в возрасте 65 лет и старше составляет более 7 %. В Пермском крае этот показатель увеличивался в период 2012–2023 гг. и в 2023 г. составил 16,30 %. По шкале демографического старения Ж. Божё-Гарнье – Э. Россета, если доля лиц выше 60 лет составляет более 18 %, то популяция относится к очень высокому уровню демографической старости. В Пермском крае в 2023 г. этот показатель составил 23,00 %. То есть Пермский край относится к очень высо-

² Федеральная служба государственной статистики, available at: <https://www.fedstat.ru/>

³ Росстат, available at: <https://rosstat.gov.ru/>

⁴ Пермьстат, available at: <https://59.rosstat.gov.ru/>

кому уровню демографической старости. Росла не только доля лиц пожилого возраста, но и их численность. Динамика прироста положительная на всей продолжительности исследуемого периода, некоторое снижение показателя в 2022 г., скорее всего, является следствием пандемии. Это необходимо учитывать при организации медицинской помощи [3].

Несмотря на безусловное влияние современных внешних факторов [4; 5], основу возрастной динамики населения Пермского края в большой степени формируют циклические демографические процессы, берущие начало в прошлом веке.

Так, при рассмотрении «возрастного среза населения» на начало 2023 г. (рис. 1) выделяются условно три «волны подъема» (максимумы: 10 лет, 36 лет, 64 года) и «ямы» (0 лет, 25 лет, 55 лет). Интервалы между «подъемами» составляют 25–30 лет, что соответствует одному поколению. Это позволяет предположить, что в своей основе они имеют поколение 1930–1936 гг., родившееся до пика репрессий и встретившее войну уже подростками детьми, а «демографические ямы» берут начало в поколении детей, родившихся во время войны.

В возрастном распределении также видна гендерная диспропорция населения. Изначальное незначительное превышение численности мужчин ограничивается 30 годами, до 40 лет преобладание численности женщин еще незначительное, после 40 – становится все существеннее, и к 70 годам женщин в Пермском крае на 74 % больше, чем мужчин.

Таким образом, в 2023 г. естественная убыль населения Пермского края составила – 4,3 на 1000 населения. За последние 10 лет численность населения края снизилась на 5 %. Возрастная структура населения соответствует очень высокому уровню демографической старости. Доля лиц старше трудоспособного возраста стабильно выше доли более молодых. В 2023 г. население в возрасте 60 лет и старше составило 23 %. Численность старшей возрастной группы ежегодно растет. Растет и потребность в оказании медицинской помощи с учетом возрастной специфики.

Динамика показателей естественного движения населения в Пермском крае повторяет общероссийские тенденции, но имеются некоторые особенности.

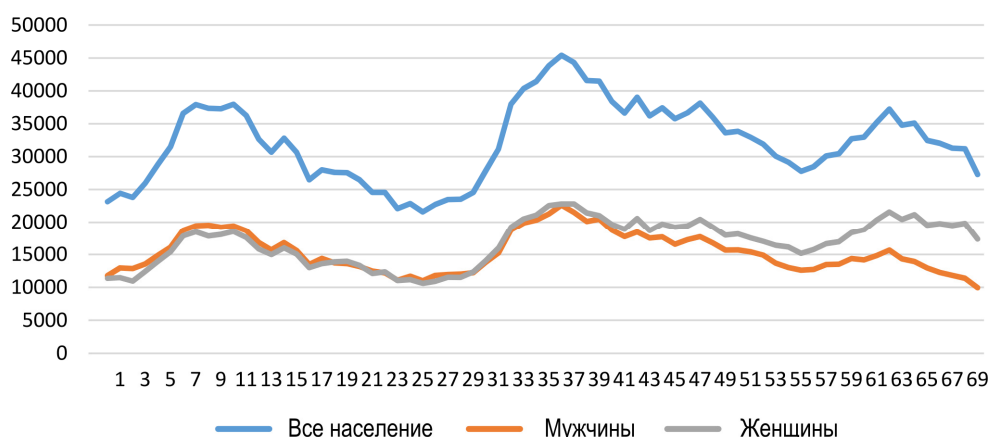


Рис. 1. Численность населения Пермского края по полу и возрасту от 0 до 70 лет на 01.01.2023, количество человек

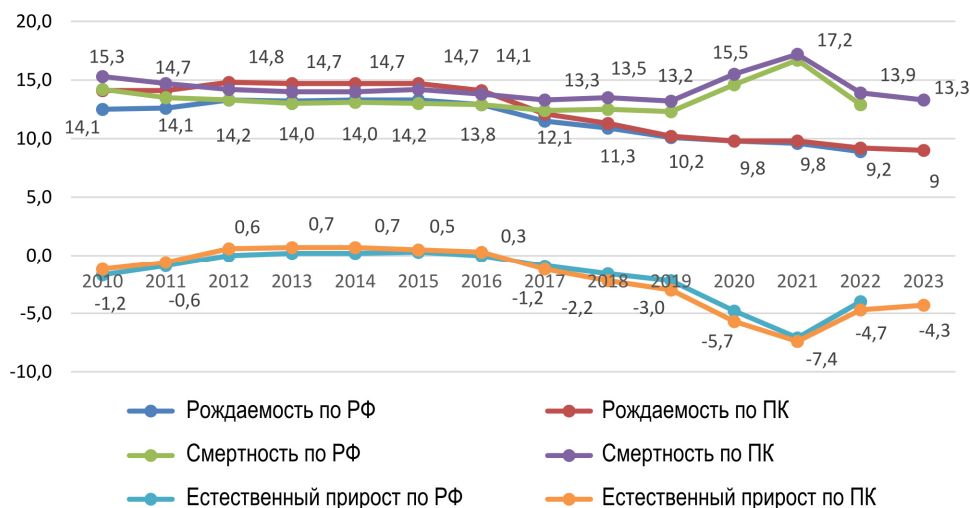


Рис. 2. Динамика рождаемости, смертности, естественного прироста населения Российской Федерации и Пермского края, на 1000 населения

На протяжении всего периода и рождаемость, и смертность в Пермском крае были выше, чем в среднем по России (рис. 2). До 2017 г. более высокая рождаемость обеспечивала Пермскому краю выраженный и продолжительный период положительного естественного прироста, даже «второй крест» рождаемости и смертности в крае зарегистрирован на год позднее, чем в среднем по России. После 2017 г. показатели рождаемости в крае и стране почти равны, а уровень смертности в крае – выше, чем по РФ, и в доковидный период, и позднее. Это повлекло более существенный уровень естественной убыли населения края.

По международной оценочной шкале уровень рождаемости от 10 до 15 родившихся на 1000 населения является низким, менее 10 – очень низким. Следовательно, рождаемость в России, в том числе в Пермском крае, находилась на низком уровне до 2019 г., а с 2020 г. – на очень низком. С 2012 по 2023 г. рождаемость в Пермском крае снизилась на 39 % (с 14,8 до 9 родившихся на 1000 населения).

Анализ динамики рождаемости по возрастным группам показал, что на всем пе-

риоде максимальная рождаемость наблюдалась среди женщин в возрасте 25–29 лет. На втором месте до 2015 г. была возрастная группа 20–24 года, а с 2016 г. – 30–34 года. Во всех этих группах наблюдалась тенденция снижения рождаемости. Рождаемость в более старших группах – значительно меньше, но она остается стабильной, даже немного растет в периоде с 2015 по 2022 г. Рождаемость в младшей возрастной группе (15–19 лет) – наоборот, снижалась.

С учетом существующей возрастной структуры населения Пермского края в ближайшие 5–7 лет не стоит ожидать значительного увеличения количества родившихся, так как численность женщин наиболее продуктивных возрастных групп будет невысока.

Суммарный коэффициент рождаемости (СКР), сколько в среднем родила бы одна женщина на протяжении всего репродуктивного периода (т.е. от 15 до 50 лет) при сохранении в каждом возрасте уровня рождаемости того года, для которого вычисляется показатель, не зависит от возрастной структуры популяции. В Пермском крае за период 2012–2023 гг. этот показатель был стабильно выше, чем по РФ и Приволжскому федераль-

ному округу. Но тенденция его динамики аналогична таковой по России, Приволжскому округу и Пермскому краю: максимальные показатели зарегистрированы в 2015 г. (соответственно 1,78; 1,82; 2,02), затем происходит постепенное снижение (в 2023 г. – соответственно 1,41; 1,37; 1,53). Следует отметить, что снижение рождаемости происходит быстрее, чем предполагалось [6].

Следовательно, динамика темпа прироста суммарного коэффициента рождаемости положительная до 2015 г., а начиная с 2016 г. – отрицательная. Хотя после 2019 г. темпы снижения суммарного коэффициента рождаемости замедлились. Скорее всего, это произошло за счет реализации национальных проектов, прежде всего «Демография» (исключение – 2022 г.). А в 2021 г. в Пермском крае был отмечен даже некоторый рост суммарного коэффициента рождаемости (на 2,5 %).

Динамика суммарного коэффициента рождаемости третьих и последующих детей свидетельствует о повышении популярности модели многодетной семьи в стране и крае. За последние пять лет этот показатель вырос в Прикамье на 25,0 % и в 2023 г. составил 0,45, что на 21,0 % выше, чем в среднем по стране.

Целевые показатели включают обязательность ежегодного роста данного коэффициента, что при таких высоких темпах роста в предыдущую пятилетку выполнить будет непросто. Особенно принимая во внимание снижение суммарного коэффициента рождаемости вторых детей на те же 25,0 % за пять лет и первых детей на 14,0 %.

Динамика показателей рождаемости в регионе и стране в целом совпадает с тенденциями, характерными для европейских стран [7]. ООН отмечает мировую тенденцию снижения суммарного коэффициента рождаемости⁵. Снижение ранней рождаемости (среди

женщин до 20 лет) оценивается как фактор положительного влияния на репродуктивное здоровье и социальную самореализацию женщин. В то же время прогнозируется дальнейшее активное снижение рождаемости в возрасте 20–24 лет, медленное – в возрастной группе 25–29 лет, и рост рождаемости в группах 30–34 и 35–39 лет, что приведет к дальнейшему увеличению среднего возраста материнства и потребует более высокого уровня репродуктивного здоровья населения.

Таким образом, за 2018–2025 гг. в Пермском крае сформировалась устойчивая тенденция к естественной убыли населения. Рождаемость и в Пермском крае, хоть и несколько выше, чем в среднем по России, ежегодно снижалась. Причем снижение происходило в наиболее репродуктивных возрастных группах (20–34 лет). Несмотря на рост суммарного коэффициента рождаемости третьих и последующих детей, суммарный коэффициент рождаемости всех детей продолжает снижаться, снижается суммарный коэффициент рождаемости первых детей, но темпы снижения за последние три года уменьшились. Это свидетельствует о необходимости и дальше развивать поддержку института семьи, продвижения модели многодетной семьи. Наряду с этим необходимо особое внимание уделить репродуктивному здоровью и репродуктивному поведению подрастающего поколения.

Общая смертность в Пермском крае в 2014–2023 гг. превышала среднероссийские показатели на 7–8 % и была почти в 2 раза выше среднемировых⁶, колебалась в диапазоне – 13,2–17,2 умерших на 1000 населения. С 2011 по 2019 г. отмечалась тенденция незначительного снижения (на 9,0 %), затем подъем в «ковидные» 2020–2021 гг. на 30,0 % к 2019 г., затем снова снижение. Однако вернуться к уровню 2019 г. в 2023 г. не удалось.

⁵ Всемирный прогноз народонаселения ООН 2024 года. Ожидаемый рост населения России: научный семинар, available at: <https://demogr.hse.ru/>

⁶ Statisticstimes, available at: <https://statisticstimes.com/demographics/world-death-and-birth-rate.php>

Структура общей смертности в зависимости от причин сохранялась на протяжении десятилетия: на первом месте находились – болезни системы кровообращения (БСК) (43–56 %), на втором – новообразования (12–15 %), на третьем – внешние причины (травмы и отравления) (7–13 %), на четвертом – болезни органов пищеварения (5–7 %).

В то же время внутри групп основных причин смерти отмечалась существенная динамика. За 2014–2025 гг. на 17 % снизилось количество смертей от болезней системы кровообращения на 1000 населения, что, безусловно, свидетельствует о результативной работе системы здравоохранения. Уровень смертности по причине новообразований колебался от 1,9 в 2017 г. до 2,1 в 2022 г. (на 1000 населения). Общее снижение за десятилетие составило 3,4 %. Смертность от внешних причин (травмы и отравления) уменьшалась с 2011 по 2019 г. на 39,0 %, в значительной степени – за счет снижения гибели от случайного отравления алкоголем, убийств, самоубийств, транспортных несчастных случаев. Затем тенденция развернулась. Общее снижение за десятилетие в

2023 г. составило лишь 15,0 %. Прирост за 2023 г. по отношению к 2022 г. – 18 %. Неблагополучная динамика прослеживается в росте на 67,8 % смертности по причине инфекционных заболеваний (в том числе СПИД) с 29,9 умершего на 100 000 населения в 2013 г. до 50,0 в 2023 г.

Анализ изменения уровня смертности в возрастно-половых группах за 2014–2023 гг. показал общую тенденцию: смертность детей первого года жизни – 350–600 умерших на 100 000 живорожденных – снижается в детском возрасте в 15,0–20,0 раз, затем в подростковом возрасте начинает расти, достигая уровня младенческой смертности примерно к 30–34 годам у мужчин и к 50–54 годам у женщин, далее – увеличивается в каждой возрастной группе в 1,5–2 раза.

Смертность женщин практически всегда ниже, чем мужчин (рис. 3). Максимальные гендерные различия (в 1,5–3 раза) наблюдаются в возрасте 20–24 года, затем остаются на уровне 150–200 % на протяжении всего трудоспособного периода, после 70 лет начинают снижаться. После 85 лет смертность мужчин лишь на 6–20 % выше смертности женщин.

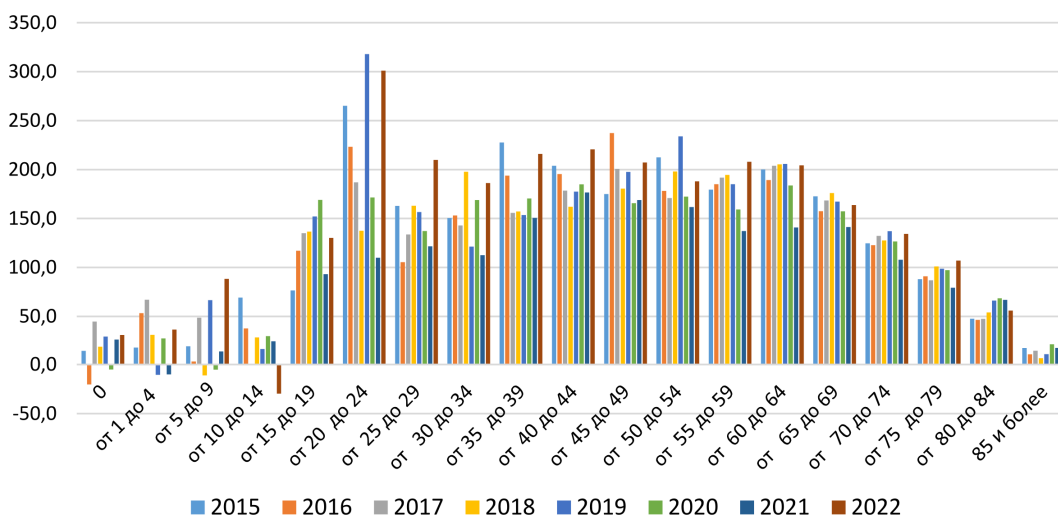


Рис. 3. Доля превышения уровня смертности мужчин относительно таковой у женщин в зависимости от возраста за период 2015–2022 гг., %

Показатели смертности населения трудоспособного возраста в Пермском крае в 2018–2022 гг. на 24–28 % превышают средние по России. Минимальное значение отмечалось в 2019 г. – 573,7 на 100 000 трудоспособного населения, максимальное – в 2021 г. – 686,3 на 100 000 населения. Прирост за 2018–2022 гг. составил 16,7 %, общая смертность за это же время выросла лишь на 1,0 %. Структура смертности в зависимости от причин отличается от таковой при общей смертности. На первом месте также болезни системы кровообращения, но их доля составляет лишь 29,6–31,4 %. На втором – внешние причины – 21,4–28,1 %. Третье и четвертое место делят новообразования и инфекционные заболевания (не включая COVID-19): в 2019 и 2023 гг. на третьем месте были инфекции (соответственно 13,2 и 11,7 %), в 2020, 2021, 2022 гг. – новообразования (12,0; 10,6; 13,2 %).

Динамика уровней смертности в трудоспособном возрасте в зависимости от причин также отличается от таковой для населения в целом (табл. 1, 2). Отрицательным был прирост смертности только по причине болезней нервной системы, хотя и менее выраженный, чем в среднем по краю. Остальные основные группы показали увели-

чение значений. Так, для уровня смертности по причине болезней системы кровообращения максимальный рост зарегистрирован в 2020 г. (до 208,5 умерших на 100 000), в дальнейшем отмечалось снижение, но если для всего населения края за последние пять лет был отрицательный прирост (-4 % к 2019 г.), то для трудоспособного возраста прирост смертности по причине БСК был положительным и составил 12 %.

Больше, чем среди всего населения, росла смертность в трудоспособном возрасте по внешним причинам и по причине болезней органов дыхания.

Максимальный прирост за пять лет был в группе эндокринных заболеваний (с 6,5 до 14,3 умерших на 100 000 населения). Но и здесь увеличение смертности населения трудоспособного возраста было значительнее, чем всего населения (соответственно 120 и 83 %).

Динамика младенческой смертности в Пермском крае, как и в России в целом и в Приволжском федеральном округе, за 2012–2023 гг. демонстрирует тенденцию к снижению (табл. 3). Однако если до 2019 г. этот показатель в Пермском крае был ниже, чем в среднем по стране, то в 2020 г. и последние два года он превышал общероссийский.

Таблица 1

Динамика смертности населения трудоспособного возраста в Пермском крае в зависимости от основных причин за 2019–2023 гг.*

Краткая номенклатура основных причин смерти	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
	На 100 тыс.	На 100 тыс.	На 100 тыс.	На 100 тыс.	На 100 тыс.
Болезни системы кровообращения	180,1	208,5	203,1	194,2	201,7
Травмы и отравления	140,0	146,3	147,0	157,0	188,5
Инфекционные болезни	75,9	77,8	70,0	73,6	78,2
Новообразования	72,3	79,0	72,8	83,6	75,6
Болезни органов пищеварения	52,3	58,4	60,6	53,2	55
Болезни органов дыхания	13,6	18,6	19,7	15,2	22,1
Болезни эндокринной системы	6,5	9,7	8,4	10,8	14,3
Болезни нервной системы	16,3	16,3	14,1	14,6	13,5
COVID-19		24,8	71,9	12,0	1,9

Примечание: * – показатели рассчитаны на основании данных ПКМИАЦ.

Таблица 2

**Прирост смертности населения Пермского края в зависимости от причин
за 2019–2023 гг.***

Краткая номенклатура причин смерти	Доля прироста за 2019–2023 гг., %	
	в трудоспособном возрасте	все население
Болезни системы кровообращения	12,0	-3,3
Травмы и отравления	34,6	25,5
Инфекционные болезни	3,0	9,6
Новообразования	4,6	-2,3
Болезни органов пищеварения	5,2	-1,7
Болезни органов дыхания	62,5	27,1
Болезни эндокринной системы	120,0	83,5
Болезни нервной системы	-17,2	-36,1

Примечание: * – показатели рассчитаны на основании данных ПКМИАЦ.

Таблица 3

**Динамика младенческой смертности в РФ, Приволжском федеральном округе
и Пермском крае за 2012–2023 гг., на 1000 родившихся живыми**

Территория	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Российская Федерация	8,6	8,2	7,4	6,5	6	5,6	5,1	4,9	4,5	4,6	4,4	4,2
Приволжский федеральный округ	7,7	7,5	7,2	6,1	5,7	5,3	4,8	4,7	4,3	4,4	4,1	3,9
Пермский край	8,5	8,4	7,6	5,9	5,8	5,2	4,7	4,2	4,6	4	4,8	4,5

В структуре младенческой смертности на первом месте находились болезни перинатального периода (45–58 %) на втором – врожденные аномалии (15,9–27,5 %), третье место в 2019–2023 гг. занимали: болезни эндокринной системы (11,5 % – в 2019 г.), симптомы, признаки и неточно обозначенные состояния (12,6 % – в 2020 г., 11,7 % – в 2021 г., 9,7 % – в 2022 г.) и болезни органов дыхания (9,8 % – в 2023 г.).

Таким образом, несмотря на некоторую стабилизацию общей смертности и достижения здравоохранения в предупреждении смертей по причине болезней кровообращения, новообразований, нервной системы, особое беспокойство вызывает рост смертности, прежде всего предотвратимой, среди

мужского трудоспособного населения за 2019–2023 гг.

Ожидаемая продолжительность жизни при рождении – это показатель, который также характеризует уровень смертности, но не зависит от возрастной структуры населения. В Указе Президента РФ от 07.05.2024 № 309 одним из целевых показателей определено увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2030 г. и до 81 года к 2036 г., в том числе опережающий рост показателей ожидаемой продолжительности здоровой жизни.

Динамика показателя в 2012–2023 гг. по Пермскому краю, Приволжскому федеральному округу, России в целом имеет общую тенденцию (рис. 4): постепенный рост до

2019 г., затем 2020–2021 гг. спад за счет COVID-19, 2021 г. – минимум, затем – подъем. Но сама ожидаемая продолжительность жизни в Пермском крае была стабильно ниже, чем по ПФО и РФ.

Чтобы достичь целевых показателей к 2030 г. (78 лет) в целом по России надо вырасти на 6,3 %, а Пермскому краю – на 10 %. Учитывая, что данный показатель отражает не только состояние здравоохранения, а совокупный результат многих социально-экономических, геополитических, культурно-ценностных факторов [8] и характеризуется отсроченным проявлением положительного влияния, необходим комплексный подход к разработке новых проектов.

Максимальный темп прироста ожидаемой продолжительности жизни в процентах к предыдущему году отмечался в 2022 г.: по Пермскому краю он составил 3,5 %, а по России – 3,8 %. Но это был год выхода из пандемии, уже в 2023 г. показатели составили соответственно 0,1 и 0,93 %. Таким образом, если в целом по России достичь целевых 78 лет к 2030 г. еще возможно, то Пермскому краю – потребуются ежегодные темпы не меньше, чем в 2017 г.

Гендерные различия в ожидаемой продолжительности жизни при рождении для Пермского края составляют 10–12,5 года, по России – несколько меньше – 9–11,5 года.

Ожидаемая продолжительность здоровой жизни – относительно новый показатель. Он позволяет оценить, сколько лет в определенном возрасте предстоит еще прожить в здоровом состоянии, то есть без каких-либо серьезных проблем со здоровьем, ограничивающих повседневную жизнедеятельность человека. Несмотря на то что существенный вклад в расчет показателя вносит субъективная оценка здоровья, этот показатель позволяет оценить качество жизни пожилых людей и должен быть использован при разработке программ сохранения здоровья старших возрастных групп [9; 10].

Общая тенденция динамики ожидаемой продолжительности здоровой жизни в Пермском крае за период в 2019–2023 гг. соответствовала таковой и в Приволжском округе в частности, и в Российской Федерации в целом, но значения были ниже. Сравнение темпов прироста ожидаемой продолжительности жизни при рождении и здоровой жизни пока не дает устойчивых оснований для оптимистических прогнозов.

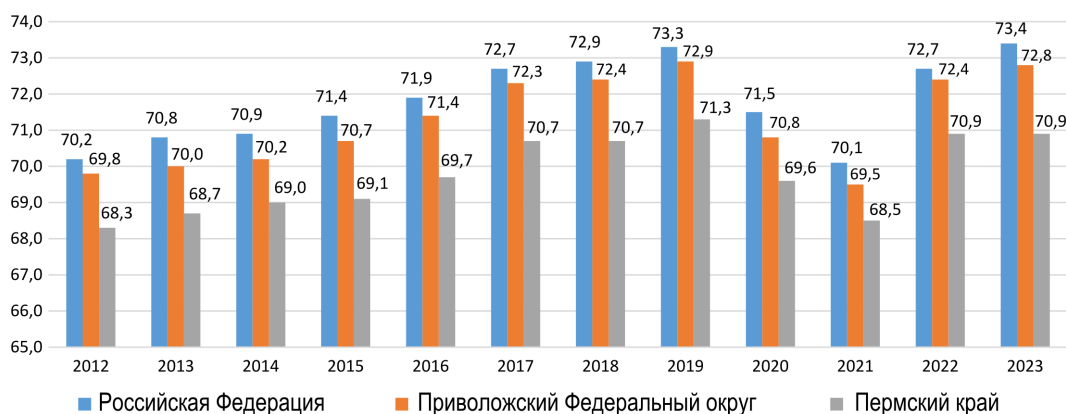


Рис. 4. Динамика ожидаемой продолжительности жизни при рождении в 2012–2023 гг. (в годах) в Российской Федерации, Приволжском федеральном округе, Пермском крае

Таблица 4

**Динамика ожидаемой продолжительности жизни мужчин и женщин
при рождении за 2012–2023 гг., количество лет**

Территория	Пол	Год											
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Российская Федерация	Жен	75,8	76,3	76,4	76,7	77,0	77,6	77,7	78,1	76,4	74,5	77,8	78,7
	Муж	64,6	65,1	65,3	66,0	66,5	67,6	67,8	68,3	66,5	65,5	67,6	68,0
Приволжский федеральный округ	Жен	75,8	76,1	76,2	76,5	77,0	77,5	77,6	78,1	76,0	74,2	77,9	78,6
	Муж	63,8	64,1	64,2	64,9	65,7	66,8	67,0	67,6	65,6	64,7	66,8	66,9
Пермский край	Жен	74,3	74,9	74,8	75,1	75,4	76,2	76,2	76,8	75,0	73,5	76,8	77,2
	Муж	62,2	62,6	63,1	63,0	63,9	65,0	64,9	65,4	64,1	63,5	64,9	64,6

Таблица 5

**Динамика ожидаемой продолжительности здоровой жизни за период
2019–2023 гг., количество лет**

Территория	Значение показателя за год				
	2019	2020	2021	2022	2023
Российская Федерация	60,3	58,9	59,4	59,8	61,37
Приволжский федеральный округ	60,6	59,7	59,3	59,8	62,05
Пермский край	60	58,1	57,4	58,1	59,86

Таким образом, как следствие более высокой смертности трудоспособного населения в Пермском крае, ожидаемая продолжительность жизни на 1,2,3 года ниже, чем в среднем по России, ярче выражены гендерные различия. Ожидаемая продолжительность здоровой жизни в Пермском крае едва достигла «докوفيدного уровня» и остается ниже общероссийской, что говорит о более низком уровне качества жизни в нашем регионе.

Выводы

1. Демографическая ситуация в Пермском крае, как и в целом по России, соответствует явной фазе демографического кризиса, характеризующейся прямой естественной убылью населения, начиная с 2017 г. Реализация национального проекта «Демография» способствовала некоторому снижению темпов демографического кризиса, но даже еще

не поменяла негативные тенденции на положительную динамику.

2. Для достижения целей национального развития в Пермском крае необходима ориентация на снижение предотвратимой смертности трудоспособного населения, особенно мужского; укрепление репродуктивного здоровья и формирование репродуктивного поведения молодежи, развитие института семьи, повышение качества жизни пожилого населения, в том числе организация медицинской помощи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Абрамова О.С.* Исследование демографических тенденций в региональном аспекте. Экономическая наука современной России 2023; 4 (103): 39–51. DOI: 10.33293/1609-1442-2023-4(103)-39-51 / *Abramova O.S.*

Research in demographic trends – the regional aspect. *Economics of Contemporary Russia* 2023; 4 (103): 39–51. EDN: ZGONCK ecr-journal.ru/jour/article/download/918/563 (in Russian).

2. Галиуллин А.Н., Шамсияров Н.Н. Изучение медико-демографических процессов – основа развития стратегии здоровья. Фундаментальные исследования 2013; 12 (3): 445–448 / Galiullin A.N., Shamsiyarov N.N. The study of medical and demographic processes is the basis for the development of a health strategy. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 12 (3): 445–448 (in Russian).

3. Сафонов А.Л. Анализ влияния демографической ситуации в России на объемы потребления медицинских услуг. Креативная экономика 2022; 16 (12): 5155–5170. DOI: 10.18334/ce.16.12.116932 / Safonov A.L. Analysis of the impact of the demographic situation in Russia on the volume of consumption of medical services. *Kreativnaya ekonomika* 2022; 16 (12): 5155–5170. DOI: 10.18334/ce.16.12.116932 (in Russian).

4. Бабич С.Г. Анализ демографической ситуации в субъектах Российской Федерации. Экономические науки 2023; 2 (219): 41–48. DOI: 10.14451/1.219.41 / Babich S.G. Analysis of the demographic situation in the subjects of the Russian Federation. *Ekonomicheskie nauki* 2023; 2 (219): 41–48. DOI: 10.14451/1.219.41 (in Russian).

5. Браткова В.В., Кочесоков А.К., Кочесокова М.К. Анализ демографической ситуации в современной России. Вестник экспертного совета 2021; 1 (24): 76–81 / Bratkova V.V., Kochesokov A.K., Kochesokova M.K. Analysis of the demographic situation in modern Russia. *Vestnik ekspertnogo soveta* 2021; 1 (24): 76–81 (in Russian).

6. Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А., Бабина С.В., Сичихина Л.А. Методические подходы к прогнозированию суммарного коэффициента рождаемости на основе исследования закономерностей очередности рождений. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2020; 28 (4):

548–554. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-4-548-554 / Zaytzeva N.V., Kiryanov D.A., Babina S.V., Sichikhina L.A. The methodological approaches to prognostication of morbidity summary coefficient on the basis of studying patterns of natality order. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia i Istor Med.* 2020; 28 (4): 548–554. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-4-548-554 (in Russian).

7. Сундяшкина Е.Н. Отражение демографической политики в показателях рождаемости в России. Социально-трудовые исследования 2021; 42 (1): 75–85. DOI: 10.34022/2658-3712-2021-42-1-75-85 / Sindya-shkina E.N. Reflection of demographic policy in fertility rates in Russia. *Social and labor research* 2021; 42 (1): 75–85. DOI: 10.34022/2658-3712-2021-42-1-75-85 (in Russian).

8. Скипин Д.Л., Юхтанова Ю.А., Крыжановский О.А., Токмакова Е.Г. Ожидаемая продолжительность жизни в регионах России. Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз 2022; 15 (2): 156–171. DOI: 10.15838/esc.2022.2.80.10 / Skipin D.L., Yukhtanova Yu.A., Kryzhanovskii O.A., Tokmakova E.G. Life expectancy in Russia's regions. *Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast* 2022; 15 (2): 156–171. DOI: 10.15838/esc.2022.2.80.10 (in Russian).

9. Галиуллин Д.А., Шамсияров Н.Н., Китаева Э.А., Галиуллин А.Н. Обоснования методологических подходов изучения ожидаемой продолжительности жизни у лиц старше трудоспособного возраста. Вестник современной клинической медицины 2021; 14 (3): 7–12. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14 (3).7–12 / Galiullin D.A., Shamsiyarov N.N., Kitaeva E.A., Galiullin A.N. Justification of methodological approaches to studies of healthy life expectancy in persons over working age. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2021; 14 (3): 7–12 (in Russian).

10. Синдяшкина Е.Н. Ожидаемая продолжительность здоровой жизни в контексте Десятилетия здорового старения ООН. Анализ и прогноз. Журнал ИМЭМО РАН 2022; 1: 40–53. DOI: 10.20542/afij-2022-1-40-53 / *Sindyashkina E.N. Healthy life expectancy in the context of the united nations decade of healthy ageing. Analysis and Forecasting. IMEMO Journal* 2022; 1: 40–53 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 05.11.2024

Одобрена: 12.11.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Пастухова, О.М. Анализ и оценка демографической ситуации в Пермском крае в 2012–2023 гг. / О.М. Пастухова, Е.А. Воронова, Н.В. Исаева // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 160–172. DOI: 10.17816/pmj416160-172

Please cite this article in English as: Pastukhova O.M., Voronova E.A., Isaeva N.V. Analysis and assessment of the demographic situation in Perm region in 2012–2023. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 160-172. DOI: 10.17816/pmj416160-172

НЕКРОЛОГ

Александр Сергеевич Денисов

(07.10.1939 – 28.11.2024)

Alexander Sergeevich Denisov

(07.10.1939 – 28.11.2024)



28 ноября 2024 г. на 85-м году жизни от продолжительной болезни скончался профессор, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники Александр Сергеевич Денисов.

Окончив в 1964 г. Пермский медицинский институт, Александр Денисов был распределен в Керчевскую поселковую больницу, где проработал хирургом до 1967 г. После был приглашен на должность врача-хирурга в Пермскую областную клиническую больницу, где проявил себя высокообразованным и вдумчивым специалистом. Год спустя вернулся в родную альма-матер уже в качестве преподавателя, но и хирургию не оставил.

Вся трудовая деятельность врача и ученого связана с постоянной работой по оказанию хирургической, нейрохирургической,

травматологической и ортопедической помощи жителям Перми и Пермского края. Александр Денисов выполнил большое количество оперативных вмешательств, преимущественно высокой сложности, практически во всех анатомо-физиологических областях: головы, груди, живота, таза, позвоночника, опорно-двигательной системы. Ежедневные обходы и консультации больных в клинике травматологии и других лечебных учреждениях Пермского края он всегда умело сочетал с большим объемом общественной деятельности.

Александр Сергеевич углубленно изучал заболевания позвоночника и последствия его травм, повреждения черепа, головного мозга и вегетативной нервной системы. Он впервые применил луч лазера для лечения заболеваний позвоночника. Им была произведена одна из первых в стране операций на шейном отделе позвоночника.

В 1993 г. Александр Денисов защитил докторскую диссертацию по теме «Сочетанные повреждения груди и головы», которая была признана лучшей диссертацией в России среди защищенных в том году.

За разработку и внедрение современных концепций лечения тяжелой сочетанной травмы груди и ее осложнений в 1997 г. профессор Денисов стал лауреатом Государственной премии Российской Федерации

ции в области науки и техники в составе группы ученых.

За перспективную идею протезирования суставов углеродным композиционным материалом в том же году во главе коллектива ученых и инженеров Александр Сергеевич был награжден золотой медалью Брюссельской выставки «Эврика». В копилке Александра Сергеевича Денисова есть также дипломы и серебряные медали Женевской и Брюссельской выставок (1998–1999 гг.) уже за создание эндопротеза из углеродного материала.

В 2006 г. на VI Московском международном салоне инвестиций и инноваций министр образования и науки Андрей Фурсенко лично вручил пермскому профессору Денисову награду – серебряную медаль и диплом за разработку упругого винтового имплантата.

В 2018 г. Александр Сергеевич в составе группы единомышленников получил также золотую медаль за разработку композиционных материалов для замещения костной ткани и диплом Федеральной службы по интеллектуальной собственности.

Александр Денисов всю жизнь активно разрабатывал и совершенствовал хирургическую тактику при различных патологических состояниях в травматологии и ортопедии, занимается подготовкой медицинских кадров, работая в ПГМУ на кафедре травматологии, ортопедии и нейрохирургии. Обладая высокими организаторскими способностями, в свое время сумел создать здесь дружный коллектив единомышленников, работоспособных, высококвалифицированных специалистов и педагогов.

Под его руководством защищены пять докторских и семь кандидатских диссертаций. Опубликовано более 150 научных работ и четыре монографии, семь патентов РФ на изобретения, патент на полезную модель и три интеллектуальных продукта.

Друзья, коллеги, ученики скорбят вместе с близкими Александра Сергеевича.

*Ректорат, сотрудники кафедры,
коллеги, друзья*

Евгений Владимирович Владимирский

(19.09.1945 – 04.12.2024)

Evgeny Vladimirovich Vladimirsky

(19.09.1945 – 04.12.2024)



Ректорат, администрация Пермского государственного медицинского университета, кафедра факультетской терапии №1 с глубоким прискорбием сообщают, что 4 декабря 2024 г. на 80-м году жизни после тяжелой продолжительной болезни скончался доктор медицинских наук, профессор Евгений Владимирович Владимирский.

Евгений Владимирович Владимирский родился 19 сентября 1945 г. в семье служащих. Окончив лечебный факультет Пермского государственного медицинского института в 1968 г., Евгений Владимирович начал свою трудовую деятельность врачом-терапевтом кардиологического отделения Пермской областной клинической больницы.

В 80-е и 90-е гг. XX в. его практическая и научная деятельность была посвящена изучению влияния санаторно-курортного лече-

ния и методов аппаратной физиотерапии на пациентов с болезнями сердечно-сосудистой системы. В 1982 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию, в 1995 г. – докторскую и в этом же году получил ученое звание профессора.

С 1997 по 2016 г. Евгений Владимирович Владимирский возглавлял кафедру факультетской терапии №1 Пермского государственного медицинского университета. В 1996 г. он был избран президентом Ассоциации физиотерапевтов, куртологов и реабилитологов Урала и Сибири, являлся действительным членом РАЕН. С 2007 г. – директор Института восстановительной медицины, физиотерапии и куртологии ПГМА.

Имя Евгения Владимировича неразрывно связано с развитием в Прикамье куртологии, физиотерапии и реабилитации. Он оказывал большую методическую поддержку курортным учреждениям, стремившимся внедрять инновационные технологии и единые подходы в области санаторно-курортного дела.

Профессор Е.В. Владимирский – автор и соавтор более 250 научных работ, девяти изобретений, семи монографий. Под его руководством подготовлено три докторские и 16 кандидатских диссертаций.

Е.В. Владимирский являлся главным внештатным специалистом по санаторно-курортному лечению Министерства здравоохранения Пермского края, председателем Пермского краевого общества врачей

физиотерапевтов и курортологов, членом профильной комиссии Минздрава Пермского края по курортному делу, членом редакционных советов российских журналов: «Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры», «Вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», «Вестник восстановительной медицины», «Физиотерапевт».

Светлая память об Евгении Владимировиче Владимирском – талантливом ученом, высокопрофессиональном клиницисте и педагоге с энциклопедическим складом ума, добром и отзывчивом человеке – навсегда останется в наших сердцах.

*Ректорат, сотрудники кафедры,
коллеги, друзья*

Роза Савельевна Туева

(14.01.1933 – 04.12.2024)

Roza Savelievna Tueva

(14.01.1933 – 04.12.2024)



4 декабря 2024 г. на 91-м году ушла из жизни Роза Савельевна Туева (доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ПГМА, 1996 г.).

Роза Савельевна Туева родилась в г. Кирове, в 1952 г. она окончила фельдшерско-акушерскую школу по специальности фельдшера и в этом же году поступила на лечебный факультет Пермского государственного медицинского института. Его она окончила с красным дипломом и с 1958 по 1961 г. работала участковым терапевтом в поликлинике №1 Ленинского района г. Перми. Была отличным врачом-терапевтом, уважаемой коллегами и почитаемой пациентами. С 1961 по 1963 г. – ординатор кафедры госпитальной терапии ПГМИ.

Потом снова работа в практическом здравоохранении: заведующей терапевтическим отделением городской поликлиники № 4 Свердловского района, врачом-терапевтом Пермской областной клинической больницы, заведующей кабинетом функциональной диагностики в поликлинике ПМКБ. Везде и всегда – ответственная, трудолюбивая, квалифицированный врач-специалист.

В 1970 г. профессором Ю.И. Кардаковым, заведующим кафедрой госпитальной терапии ПГМИ, Роза Савельевна была приглашена на эту кафедру на должность ассистента. Потом была защита кандидатской диссертации (1975 г., тема «Состояние сердечно-сосудистой системы при патологическом климаксе и его динамика при лечении натриевыми бром-йодными водами»). Розу Савельевну любили и боготворили студенты, ею восхищались коллеги.

Потом была работа на других терапевтических кафедрах ПГМИ в связи с внутренними реорганизациями коллективов: на кафедре госпитальной терапии № 2 (заведующий кафедрой профессор С.С. Белоусов), кафедре терапии факультета усовершенствования врачей (заведующий кафедрой профессор Е.В. Рыболовлев), кафедре внутренних болезней педиатрического факультета ПГМА. И именно с этой кафедры в 1996 г. в звании доцента Роза Савельевна ушла на заслуженный отдых. На ее жизненном и профессиональном пути было много интересных встреч и событий, она постоянно совершенствовала свои знания и опыт, щедро

делилась ими со студентами, ординаторами и врачами.

Вот как писал в своей книге воспоминаний заслуженный деятель науки РФ, профессор А.В. Туев: «С 1955 г. – рядом со мной идет по жизни моя любимая жена, Роза Савельевна Лебедева-Туева. Она, как и я, окончила Пермский медицинский университет, несколько лет работала участковым терапевтом, поступила в ординатуру на кафедру госпитальной терапии ПГМИ, после ее окончания работала ассистентом, доцентом на разных терапевтических ка-

федрах. Кандидат медицинских наук. У студентов и врачей имела большой авторитет. На всех этапах нашего с ней жизненного пути жена – мой самый верный друг и соратник во всех моих и наших общих целях. Ей – моя искренняя признательность и благодарность».

Коллектив Университета, коллеги, ученики скорбят об уходе прекрасного человека, врача, педагога, ученого, красивой и умной женщины – Розы Савельевны Туевой

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2024. Т. ХLI. № 6

Выход в свет 23.12.2024. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 18,8. Тираж 50 экз. Заказ № 234.
Свободная цена.

Отпечатано в типографии ИП Серегина О.Н.
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174.