



JOURNAL **of SIBERIAN** **MEDICAL** **SCIENCES**

Vol.6
2022 **4**

**OPEN
ACCESS**

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Том 6, № 4 (2022)

Выходит 4 раза в год
Издается с 2017 г.

Journal of Siberian Medical Sciences является преемником журнала «Медицина и образование в Сибири» (год издания 2006). Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 от 28 февраля 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ, зарегистрирован в CrossRef с 2018 г., все статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Редакция журнала соблюдает принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee On Publication Ethics — COPE).

Статьи, представленные к публикации в журнале, проходят независимое рецензирование и проверяются на оригинальность. При перепечатке материалов из журнала Journal of Siberian Medical Sciences ссылка на источник обязательна.

Журнал распространяется бесплатно. Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны. Электронная версия (аннотированное содержание) доступна по адресам: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ректор, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Поспелова Т.И., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по научной работе, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Кузнецова В.Г., д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Захарова К.Л., редактор Издательско-полиграфического центра, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Воевода М.И., д-р мед. наук, проф., директор Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

Громб С., д-р медицины, проф., руководитель департамента судебной медицины университета Сегален (Бордо, Франция)

Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии,

Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Жданов В.В., д-р мед. наук, проф., директор НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск)

Локишин В.Н., д-р мед. наук, проф., академик НАН РК, президент Казахской ассоциации репродуктивной медицины, генеральный директор Международного клинического центра репродуктологии PERSONA (Казахстан, Алматы)

Пузырев В.П., д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН, научный руководитель НИИ медицинской генетики, зав. кафедрой медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета (Томск)

Ружичка Т., д-р медицины, проф., руководитель департамента дерматологии и аллергологии Мюнхенского университета имени Людвига и Максимилиана (Мюнхен, Германия)

Семенов В.М., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, Витебск)

Федерико М., д-р медицины, проф., руководитель кафедры медицинской онкологии, отдел диагностической медицины, клиники и общественного здравоохранения, Университет Модены и Реджо-Эмилии (Италия, Модена)

Шкурупий В.А., д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52. Тел./факс: +7 (383) 222-32-04.
E-mail: rector@ngmu.ru, Web: www.ngmu.ru

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., 52. Тел./факс: +7 (383) 229-10-82.
E-mail: mos@ngmu.ru, Web: <http://jsms.ngmu.ru>

3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Абрамович С.Г., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой физиотерапии и курортологии, Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

Аитов К.А., д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней, Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

Биттер И., д-р медицины, проф. департамента психиатрии и психотерапии, Университет Земмельвейса (Венгрия, Будапешт)

Иванова Л.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар)

Кулешов В.М., д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Курушина О.В., д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой неврологии, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград)

Лукашова Л.В., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Мойсак Г.И., канд. мед. наук, врач-невролог, Федеральный центр нейрохирургии (Новосибирск)

Молчанова Е.Е., д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Амурская государственная медицинская академия (Благовещенск)

Момот А.П., д-р мед. наук, проф. кафедры сестринского дела, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Мордык А.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет (Омск)

Нильсон П., д-р медицины, проф. департамента клинических наук, Лундский университет (Швеция, Лунд)

Охлопков В.А., д-р мед. наук, проф., ректор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (Москва)

Сагитова Г.Р., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань)

Селяницкая В.Г., д-р биол. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории эндокринологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

Семке А.В., д-р мед. наук, проф., зам. директора по научной и лечебной работе, НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск)

Сенькевич О.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Трофименко И.Н., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

Федоров И.А., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Филинук О.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Хардинова С.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Хрянин А.А., д-р мед. наук, проф. кафедры дерматологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Цхай В.Б., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Шапошник И.И., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Яхонтов Д.А., д-р мед. наук, проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

3.3. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Алябьев Ф.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой судебной медицины, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Казачков Е.Л., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Логвинов С.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Надеев А.П., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Петрек М., д-р медицины, проф., руководитель департамента патологической физиологии Университета Полацкого (Чехия, Оломоуц)

Сазонова Е.Н., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, проректор по научной работе, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Шевела А.И., д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

3.4. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Белоусов М.В., д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармацевтического анализа, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Жариков А.Ю., д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии им. проф. В.М. Брюханова, проректор по научной работе и инновациям, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Каракулова Е.В., д-р фарм. наук, проф. кафедры управления и экономики фармации, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Лаврентьева Л.И., д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль)

Мадонов П.Г., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Фоминых С.Г., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии, Омский государственный медицинский университет (Омск)

Шертаева К.Д., д-р фарм. наук, проф., зав. кафедрой организации и управления фармацевтического дела, Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Казахстан)

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Vol. 6, No. 4 (2022)

Quarterly
Founded in 2017

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is a successor to the "Medicine and Education in Siberia" online media that has been published since 2006. By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the journal is included in the List of periodicals recommended for the publication of works by applicants for scientific degrees.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor). Registration certificate PI No. FS 77-72398 dated Febr. 28, 2018.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is indexed in the RSCI, registered in CrossRef since 2018, all articles are indexed using a DOI digital identifier.

The editors of the journal observe the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Articles submitted for publication in the journal are independently reviewed and checked for originality. When reprinting materials from the Journal of Siberian Medical Sciences, reference to the source is required.

The magazine is distributed free of charge. Distribution area: Russian Federation, CIS countries, foreign countries. The electronic version (annotated content) is available at: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

EDITORIAL COUNCIL

CHAIRMAN

Marinkin I.O., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rector, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

EDITOR-IN-CHIEF

Pospelova T.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice-Rector for Research, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kuznetsova V.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

EXECUTIVE SECRETARY

Zakharova X.L., editor of the Publishing and Printing Center, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Voevoda M.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

Gromb S., MD, PhD, Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Bordeaux Segalen University (France, Bordeaux)

Davidovich I.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy with a Course of Endocrinology, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Zhdanov V.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head, Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (RAS) (Tomsk)

Lokshin V.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, General Director of International Clinical Center for Reproductology PER-SONA (Kazakhstan, Almaty)

Puzyrev V.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Scientific Research Institute of Medical Genetics, Head of the Department of Medical Genetics (Tomsk)

Ruzicka Thomas, MD, PhD, Prof., Head of Department of Dermatology and Allergy, Ludwig-Maximilian University of Munich (Germany, Munich)

Semyonov V.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Infectious Diseases, Vitebsk State Medical University (Republic of Belarus)

Federico M., MD, PhD, Prof., Head of the Department of Medical Oncology, Department of Diagnostic Medicine, Clinical and Public Health Care of the University of Modena and Reggio Emilia (Italy, Modena)

Shkurupiy V.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

FOUNDER

Novosibirsk State Medical University:
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
Tel./fax: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru, Web: www.ngmu.ru

EDITORIAL OFFICE AND PUBLISHER ADDRESS

Novosibirsk State Medical University:
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
Tel./fax: +7 (383) 229-10-82.
e-mail: mos@ngmu.ru, web: <http://jsms.ngmu.ru>

3.1. CLINICAL MEDICINE

Abramovich S.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Physiotherapy and Balneology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

Aitov K.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Infectious Diseases, Irkutsk State Medical University (Irkutsk)

Bitter Istvan, MD, PhD, Prof., Chair Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University (Hungary, Budapest)

Ivanova L.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Kuban State Medical University (Krasnodar)

Kuleshov V.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Kurushina O.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology, Volgograd State Medical University (Volgograd)

Lukashova L.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Siberian State Medical University (Tomsk)

Moysak G.I., MD, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Federal Center for Neurosurgery (Novosibirsk)

Molchanova E.E., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk)

Momot A.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Nursing, Altai State Medical University (Barnaul)

Mordyk A.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University (Omsk)

Nilsson Peter M., MD, Prof., Department of Clinical Sciences, Lund University (Lund, Sweden)

Okhlopkov V.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector of the Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation (Moscow)

Sagitova G.R., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University (Astrakhan)

Selyatitskaya V.G., MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Chief Researcher, Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

Semke A.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Scientific and Medical Work, "Tomsk National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMCC) – a structural unit of the Research Institute of Mental Health (Tomsk)

Senkevich O.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology with the Course of Emergency Medicine, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Trofimenko I.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

Fedorov I.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Faculty Pediatrics named after N.S. Tyurina, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Filinyuk O.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Khardikova S.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Khryanin A.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Tskhay V.B., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

Shaposhnik I.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Yahontov D.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

3.3. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Alyabev F.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

Kazachkov E.L., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after

prof. V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Logvinov S.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice Rector for Study, Head of the Department of Histology, Fetology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Nadeev A.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Petrek Martin, MD, PhD, Prof., Head of the Department of Pathological Physiology, Palacký University of Olomouc (Czech Republic, Olomouc)

Sazonova E.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Vice-Rector for Research, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Shevela A.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk)

3.4. PHARMACEUTICAL SCIENCES

Belousov M.V., MD, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University (Tomsk)

Zharikov A.Yu., Dr. Sci. (Biol.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology named after professor V.M. Bryukhanov, Vice-Rector for Research and Innovation, Altai State Medical University (Barnaul)

Karakulova E.V., Dr. Sci. (Pharm.), Prof. of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Siberian State Medical University (Tomsk)

Laurenteva L.I., Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Dean of the Faculty of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl)

Madonov P.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Fominykh S.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Omsk State Medical University (Omsk)

Shertaeva K.D., Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Head of the Department of Organization and Management of Pharmaceutical Affairs, South Kazakhstan Medical Academy (Kazakhstan, Shymkent)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Круглов Д.С., Величко В.В.** Элементный состав плодов наиболее распространенных растений семейства *Vacciniaceae*. 7
- Мансурова А.С., Войццкий В.Е., Красильников С.Э., Сорокин О.В., Зинатулин С.Н., Панова А.С., Бакулин К.А., Молокеев А.В.** Роль пробиотиков в коррекции нежелательных явлений на фоне химиотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников. 15
- Сафронов О.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Сафронова И.В., Мшак-Манукян Г.Н.** Медико-социальный портрет и клинические особенности пациенток с эндометриальными полипами. 25
- Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Лыков А.П.** Ишемическая болезнь сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. Клинические особенности. Соотношение паспортного и биологического возраста 37
- Романов А.С., Шарахова Е.Ф.** Маркетинговые исследования национального рынка противосудорожных препаратов. 48
- Гражданкина Д.В., Демин А.А., Бондарь И.А., Иванов С.В.** Значение N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа в развитии диастолической дисфункции левого желудочка при сахарном диабете типа 2 61
- Быков В.В., Быкова А.В., Леонов К.А., Венгеровский А.И., Удун В.В.** Фармакокинетика нового антиагреганта – производного индолинона в эксперименте 77
- Джупаров А.С., Ибрагимова Г.Я., Джупарова И.А.** Анализ обеспечения лекарственными средствами льготных категорий граждан на территории Новосибирской области 87
- Аллуев А.С., Филинчук О.В., Аксенов С.В., Шнайдер Е.Е., Филинчук Д.Е., Логинова Ю.А.** Сравнительная оценка логистической регрессии и дерева решений в прогнозировании рецидива у больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя 99
- Поспелова Т.И., Воропаева Е.Н., Карпова В.С., Нечунаева И.Н., Рзаев Д.А., Ступак В.В., Калиновский А.В., Ужакова Е.К., Марченко А.А.** Поражение центральной нервной системы при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме 112
- Жуманазаров Н.А., Надеев А.П., Дарменов Е.Н.** Нозологический и медико-экспертный анализ материнской смертности в Туркестанской области Республики Казахстан 133

ОБЗОР

- Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Кузнецова В.Г., Тырышкин А.И., Позднякова Л.Л.** Современные аспекты COVID-19 у ВИЧ-инфицированных (обзор литературы) 145

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

- Kruglov D.S., Velichko V.V.** Elemental composition of fruits of the most plants of the *Vacciniaceae* family 7
- Mansurova A.S., Voytsitsky V.E., Krasilnikov S.E., Sorokin O.V., Zinatulin S.N., Panova A.S., Bakulin K.A., Molokeev A.V.** The role of probiotics in the correction of adverse events during chemotherapy in patients with ovarian malignancies. 15
- Safronov O.V., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Safronova I.V., Mshak-Manukyan G.N.** Medical and social profile and clinical specific features of patients with endometrial polyps. 25
- Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O., Lykov A.P.** Coronary artery disease with intermediate coronary artery stenosis. Clinical peculiarities. The chronological age and biological age ratio. 37
- Romanov A.S., Sharakhova E.F.** Marketing research of the national antiepileptic drug market 48
- Grazhdankina D.V., Demin A.A., Bondar I.A., Ivanov S.V.** Significance of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the development of left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus 61
- Bykov V.V., Bykova A.V., Leonov K.A., Vengerovskii A.I., Udut V.V.** Pharmacokinetics of a new antiplatelet agent, an indolinone derivative in the experiment 77
- Dzhuparov A.S., Ibragimova G.Ya., Dzhuparova I.A.** Analysis of the provision of medicines to beneficiary categories of citizens in the Novosibirsk Region 87
- Alliluev A.S., Filinyuk O.V., Aksenov S.V., Shnayder E.E., Filinyuk D.E., Loginova Yu.A.** Comparative evaluation of logistic regression and decision tree in predicting multidrug-resistant tuberculosis recurrence 99
- Pospelova T.I., Voropaeva E.N., Karpova V.S., Nechunaeva I.N., Rzaev D.A., Stupak V.V., Kalinovskiy A.V., Uzhakova E.K., Marchenko A.A.** Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. 112
- Zhumanazarov N.A., Nadeev A.P., Darmenov E.N.** Nosological and medical analysis of maternal mortality in the Turkestan Region of the Republic of Kazakhstan 133

REVIEW

- Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Kuznetsova V.G., Tyryshkin A.I., Pozdnyakova L.L.** Modern aspects of COVID-19 in HIV-positive patients (literature review). 145

Элементный состав плодов наиболее распространенных растений семейства *Vacciniaceae*

Д.С. Круглов, В.В. Величко

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Нарушения микроэлементного гомеостаза являются причинами микроэлементозов, которые часто приводят к развитию таких социально-значимых патологий, как железодефицитная анемия (ЖДА) и сахарный диабет.

Цель. Исследование микроэлементного состава плодов растений семейства *Vacciniaceae* и определение их перспективности для использования в профилактике микроэлементозов.

Материалы и методы. Содержание 37 элементов, в том числе эссенциальных (Mn, Fe, Cu, Cr, Co, Zn) и элементов-токсикантов (Pb, Hg, As и Cd), определяли методом масс-спектропии с индуктивно-связанной плазмой.

Результаты. Содержание элементов-токсикантов во всех исследуемых образцах ниже допустимых норм. Содержание эссенциальных микроэлементов различно, что необходимо учитывать в профилактике конкретного микроэлементоза.

Заключение. Собранное сырье экологически безопасно и может быть использовано в лечебных целях. Комбинация плодов клюквы и черники является оптимальной с точки зрения содержания марганца и цинка и может применяться для профилактики сахарного диабета. С точки зрения профилактики ЖДА предпочтительно использовать плоды голубики, которые имеют эквивалентные концентрации железа и марганца и максимальное содержание кобальта.

Ключевые слова: микроэлементы, железодефицитная анемия, сахарный диабет, элементы-токсиканты, брусничные, черника, брусника, голубика, клюква, красника.

Образец цитирования: Круглов Д.С., Величко В.В. Элементный состав плодов наиболее распространенных растений семейства *Vacciniaceae* // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):7-14. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-7-14

Elemental composition of fruits of the most plants of the *Vacciniaceae* family

D.S. Kruglov, V.V. Velichko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Disturbances of trace element hemostasis are the causes of trace element imbalance, which often lead to the development of such major human diseases as iron deficiency anemia (IDA) and diabetes mellitus.

Aim. Study of the trace element composition of fruits of the *Vacciniaceae* family plants and determination of their prospects for use in the prevention of trace element imbalance.

Materials and methods. The content of 37 elements, including essential (Mn, Fe, Cu, Cr, Co, Zn) and toxic elements (Pb, Hg, As, and Cd), was determined by inductively coupled plasma mass spectroscopy.

Поступила в редакцию 21.03.2022
Прошла рецензирование 30.03.2022
Принята к публикации 15.04.2022

Автор, ответственный за переписку
Величко Виктория Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: velichkvik@rambler.ru

Received 21.03.2022
Revised 30.03.2022
Accepted 15.04.2022

Corresponding author
Victoriya V. Velichko: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: velichkvik@rambler.ru

R e s u l t s . The content of toxic elements in all the studied samples is below the reference values. The content of essential microelements differs, which must be taken into account in the prevention of specific imbalance of trace elements.

C o n c l u s i o n . The collected raw materials are environmentally safe and can be used for medicinal purposes. The combination of cranberry and blueberry is optimal in terms of manganese and zinc content and can be used to prevent diabetes. From the point of view of the IDA prevention, it is preferable to use blueberry fruits, which have equimolar concentrations of iron and manganese and the maximum content of cobalt.

Keywords: trace elements, iron deficiency anemia, diabetes mellitus, toxic elements, *Vacciniaceae* family, bilberry, lingonberry, blueberry, cranberry, Kamchatka bilberry.

Citation example: Kruglov D.S., Velichko V.V. Elemental composition of fruits of the most plants of the *Vacciniaceae* family. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):7-14. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-7-14

ВВЕДЕНИЕ

Биогенные макро- и микроэлементы участвуют практически во всех биохимических процессах – окислительно-восстановительных реакциях, свободно-радикальном окислении, синтезе белка, дифференцировке и росте тканей и др. [1]. Концентрация элементов в тканях организма строго сбалансирована и поддерживается системой гомеостаза. Для нормального протекания всех физиологических процессов в организме его элементный состав должен иметь определенный баланс, и в этом смысле можно говорить об элементном гомеостазе.

Нарушения элементного гомеостаза как составной части гомеостатической системы организма приводят к возникновению патологических состояний – микроэлементозов [2]. Так, нарушение баланса микроэлементов «крововетворного комплекса» – Mn, Fe, Cu, Cr [3] – приводит к развитию клинического синдрома железодефицитной анемии (ЖДА), а развивающаяся в последующем тканевая и гемическая гипоксия становится причиной расстройств сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма. В конечном итоге дефицит железа вызывает снижение резистентности организма, хронизацию различных заболеваний и, как следствие, снижение работоспособности, детородной функции женщин, ухудшение качества жизни, а также развитие осложнений во время беременности и родов и задержку развития и роста детей [4, 5]. По своей значимости ЖДА, распространенность которой достигает до 20 % в популяции (преимущественно среди женщин детородного возраста), а с учетом латентного дефицита железа – 30–40 % (в некоторых регионах до 50–60 %), может быть отнесена к социально значимым заболеваниям [6]. К микроэлементам «крововетворного комплекса» следует отнести и кобальт, который, будучи элементом протестической группы цианокобаламина, не

INTRODUCTION

Biogenic macro- and microelements are involved in almost all biochemical processes: redox reactions, free radical-mediated oxidation, protein synthesis, tissue differentiation and growth, etc. [1]. The concentration of elements in body tissues is strictly balanced and maintained by the homeostasis system. For the normal course of all physiological processes in the body, its elemental composition must have a certain balance, and in this sense we can talk about elemental homeostasis.

Disturbances of elemental homeostasis as an integral part of the bodily homeostasis system lead to the development of pathology – trace element imbalance [2]. Thus, an imbalance in microelements of the hematopoietic complex – Mn, Fe, Cu, Cr [3] – leads to iron deficiency anemia (IDA), and subsequent tissue and hemic hypoxia causes disorders of the cardiovascular, nervous and other body systems. Ultimately, iron deficiency causes a decrease in the body's resistance, chronicity of various diseases and, as a result, a decrease in performance, female infertility, quality of life worsening, as well as the increased risk of complications during pregnancy and childbirth, and delay in the development and growth of children [4, 5]. In terms of its importance, IDA, the prevalence of which reaches up to 20% in the population (mainly among women of childbearing age), and taking into account the latent iron deficiency being up to 30–40% (in some regions up to 50–60%), can be attributed to socially significant diseases [6]. Microelements of the hematopoietic complex should also include cobalt, which, as an element of the prosthetic group of cyanocobalamin, not only actively participates in enzymatic processes and the production of thyroid hormones, but also increases the absorption of iron and hemoglobin synthesis, being a stimulant of erythropoiesis [1].

Another major disease is diabetes mellitus (up to 7% of the world's population suffers from it) [7], the pathogenesis of which also depends on the balance of

только активно участвует в ферментативных процессах и выработке гормонов щитовидной железы, но и повышает усвоение железа и синтез гемоглобина, являясь стимулятором эритропоэза [1].

Другим распространенным социально-значимым заболеванием является сахарный диабет (им страдает до 7 % населения Земли) [7], патогенез которого также зависит от баланса микроэлементов. В частности, цинк стимулирует синтез инсулина; трехвалентный хром усиливает действие инсулина и выступает в качестве фактора толерантности к глюкозе, а марганец активизирует мишени – лиганды, участвующие в синтезе инсулина [8].

Характерной особенностью многих микроэлементозов является наличие латентного периода дефицита микроэлементов, с течением времени переходящего в стадию болезни. В этой связи важным аспектом является профилактика микроэлементозов, в которой особую роль играют лекарственные растительные препараты. В растительном организме содержатся практически все элементы земной коры, многие из которых находятся в терапевтических для организма человека концентрациях.

Известно, что максимальное содержание элементов обнаруживается в вегетативных органах растения, особенно в тех, где протекает фотосинтез [9]. Вместе с тем их биодоступность затруднена ввиду того, что они находятся в форме малорастворимых солей и переходят в суммарные извлечения экстенпоральных лекарственных форм в значительно меньших количествах, чем содержатся в нативном сырье [10]. В плодах макро- и микроэлементы находятся в более доступной форме, и, кроме того, плоды поступают в нативном состоянии в желудочно-кишечный тракт, где включается не только диффузионный путь поступления микроэлементов в кровь, но и лигандный обмен, обеспечивающий перенос в кровь катионов из малорастворимых соединений [11]. В этом смысле весьма интересны плоды дикорастущих растений семейства брусничных: черника, голубика, клюква, брусника, красника — их ресурсная база весьма существенна, и они традиционно используются как пищевой продукт, а также в народной медицине. Важно и то, что, в отличие от культивируемых растений, в период роста данные дикорастущие растения не обрабатывают различными химикатами, что делает эти виды сырья безопасными для использования в пищевой цепи.

microelements. In particular, zinc stimulates insulin synthesis; trivalent chromium enhances the action of insulin and acts as a factor of glucose tolerance, and manganese activates the targets – ligands involved in insulin synthesis [8].

A characteristic feature of many types of trace element imbalance is the presence of a latency period of trace element deficiency, which eventually turns into a disease stage. In this regard, an important aspect is the prevention of imbalance of trace elements, in which herbal medicines play a special role. The plant body contains almost all elements of the Earth's crust, and many of them are in human therapeutic concentrations.

It is known that the maximum content of elements is found in the vegetative organs of a plant, especially in those where photosynthesis proceeds [9]. At the same time, their bioavailability is hindered due to the fact that they are in the form of sparingly soluble salts, and pass into the crude extracts of extemporaneous dosage forms in much smaller amounts than the native raw materials contain [10]. In fruits, the macro- and microelements are in a more accessible form, and, in addition, the fruits enter the gastrointestinal tract in a native state, where not only the diffusion pathway for the entry of microelements into the blood is switched on, but also the ligand exchange, which ensures the transfer of cations from sparingly soluble compound into the blood [11]. In this sense, the fruits of wild plants of the *Vacciniaceae* family are of great interest, namely, bilberry, blueberry, cranberry, lingonberry, and Kamchatka bilberry. Their resource base is very substantial, and they are traditionally used as a food product and in folk medicine. It is also important that, unlike cultivated plants, these wild herbs are not treated with various chemicals during the growth period, which makes these types of raw materials safe for use in the food chain.

AIM OF THE RESEARCH

The study of the trace element composition of the fruits of *Vacciniaceae* family plants and determination of their prospects for use in the prevention of trace element imbalance.

MATERIALS AND METHODS

The objects of the study were the fruits of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.), lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.), blueberry (*Vaccinium uliginosum* L.), cranberry (*Oxycoccus quadripetalus* Gilib.), and Kamchatka bilberry (*Vaccinium praestans* Lamb.) collected in the flowering phase in endemic areas of Siberia and the Far East (Table 1).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование микроэлементного состава плодов растений семейства *Vacciniaceae* и определение их перспективности для использования в профилактике микроэлементозов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили плоды черники (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники (*Vaccinium vitis-idaea* L.), голубики (*Vaccinium uliginosum* L.), клюквы (*Oxycoccus quadripetalus* Gilib.) и красники (*Vaccinium praestans* Lamb.), собранные в фазе плодоношения в типичных местах произрастания на территории Сибири и Дальнего Востока (табл. 1).

После сбора сырье доводили в воздушно-тепловой сушилке при температуре 40 °С до воздушно-сухого состояния (влажность ~10 %) и измельчали. Далее точную навеску измельченного сырья (0.1–0.2 г) помещали во фторопластовый вкладыш в автоклаве и добавляли 5 мл концентрированной азотной кислоты [12]. Автоклав герметично закрывали и помещали в микроволновую печь. Разложение пробы проводили в следующем режиме нагрева: подъем температуры до 200 °С в течение 5 мин, выдерживание в течение 5 мин при 200 °С, охлаждение до 45 °С. Охлаж-

After collection, the raw material was brought to the air-dry state (humidity ~10%) in a hot-air drier at a temperature of 40°C, and crushed. Next, an accurate weight of the crushed raw material (0.1–0.2 g) was placed in a teflon liner in an autoclave, and 5 ml of concentrated nitric acid was added [12]. The autoclave was sealed and placed in a microwave oven. Sample decomposition was carried out in the following heating mode: temperature rise to 200°C for 5 min, incubation for 5 min at 200°C, cooling to 45°C. The cooled autoclave was shaken to mix the contents, and the dissolved sample was transferred quantitatively into a 15 ml tube by shaking the capped liner three times with 1 ml of deionized water and transferring each wash into the tube, then diluted to 10 ml with deionized water, closed, and mixed. Afterwards a 1 ml aliquot was taken with an automatic dispenser having replaceable tip, and made up to 10 ml with 0.5% nitric acid; then the sample solution was analyzed on an ELAN 9000 mass spectrometer (PerkinElmer Inc., USA). The content of trace elements was determined by inductively coupled plasma mass spectroscopy [13]. To control the correctness of the determination, a spike test was used. All measurements were carried out with 5 samples, and the obtained values were averaged.

Таблица 1. Объекты исследования

Table 1. Objects of study

Растение Plant	Место произрастания / Place of growth	Географические координаты Geographical coordinates	
		широта latitude	долгота longitude
<i>Vaccinium vitis-idaea</i>	Томская область, Колпашевский район, 3 км на северо-восток от г. Колпашево, смешанный лес Tomsk Region, Kolpashevsky District, 3 km north-east from the town of Kolpashevo, mixed forest	58°20.88'	82°59.64'
<i>Vaccinium myrtillus</i>	Республика Бурятия, Северо-Байкальский район, 6 км на север от пгт Кумора, беломошная тайга Republic of Buryatia, Severo-Baikalsky District, 6 km to the north from the Kumora village, white moss taiga	55°56.51'	111°09.70'
<i>Vaccinium uliginosum</i>	Омская область, Усть-Ишимский район, 7 км на северо-восток от д. Еланка, болото в хвойном лесу Omsk Region, Ust-Ishimsky District, 7 km north-east of the village of Elanka, a swamp in conifers forest	57°46.04'	75°03.30'
<i>Vaccinium praestans</i>	Сахалинская область, Поронайский городской округ, 5 км на восток от с. Тихменево, моховое болото Sakhalin Region, Poronaysky urban District, 5 km to the east from the Tikhmenevo village, a moss swamp	49°11.68'	142°57.65'
<i>Oxycoccus quadripetalus</i>	Новосибирская область, Доволенский район, 5 км на юго-восток от с. Беган, сфагновое болото Novosibirsk Region, Dovolensky District, 5 km south-east from the Bagan village, a sphagnum bog	54°29.64'	79°49.92'

денный автоклав встряхивали для перемешивания содержимого и растворенную пробу количественно переносили в пробирку объемом 15 мл, трехкратно встряхивая вкладыш с крышкой с 1 мл деионизованной воды и перенося каждый смыв в пробирку, доводили объем до 10 мл деионизованной водой, закрывали и перемешивали. Автоматическим дозатором со сменным наконечником отбирали аликвотную часть 1 мл и доводили до 10 мл 0.5% азотной кислотой, после чего анализировали на масс-спектрометре ELAN 9000 (PerkinElmer Inc., США). Содержание микроэлементов определяли методом масс-спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой [13]. Для контроля правильности определения использовали метод добавок. Все измерения проводили на 5 пробах, и полученные значения усредняли.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты определения микроэлементного состава растений приведены в табл. 2.

Для дальнейшего анализа были выделены две группы элементов (табл. 3):

1) эссенциальные микроэлементы (железо, марганец, хром, медь, кобальт, цинк), дефицит которых часто является причиной наиболее распространенных микроэлементозов;

2) элементы-токсиканты (мышьяк, кадмий, ртуть и свинец), содержание которых определяет безопасность применения растительных препаратов и строго нормируется в лекарственном растительном сырье Государственной фармакопеей XIV издания [13].

Как показывает анализ полученных данных, по содержанию хрома все исследуемые плоды близки, в то же время по содержанию меди максимальное значение наблюдается в плодах клюквы. Учитывая, что медь повышает активность инсулина [1], плоды клюквы могут быть рекомендованы для профилактики или в сочетанной терапии сахарного диабета, однако в связи с тем, что содержание цинка в плодах черники максимально – оптимальным средством профилактики данной патологии будет смесь плодов клюквы и черники.

С позиций профилактики ЖДА важно не абсолютное значение содержания железа, а соотношение железо-марганец. При эквимоллярном соотношении железо-марганец ионы железа находятся [14] в трехвалентном виде, что является оптимальным для профилактики ЖДА, так как в этом случае удастся избежать цитотоксического действия двухвалентного железа [15]. С учетом данного обстоятельства наиболее оптимальны для использования в профилактике ЖДА плоды голубики.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of determining the trace element composition of plants are given in Table 2.

Two groups of elements were distinguished for further analysis (Table 3):

1) essential trace elements (iron, manganese, chromium, copper, cobalt, zinc), the deficiency of which is often the cause of the most common types of trace elements imbalance;

2) toxic elements (arsenic, cadmium, mercury and lead), the content of which determines the safety of the use of herbal preparations and is strictly standardized in medicinal herbal raw materials by the State Pharmacopoeia XV edition [13].

As the analysis of the obtained data shows, all the studied fruits are similar in the chromium content; at the same time, the maximum value of copper is observed in cranberry fruits. Considering that copper increases insulin activity [1], cranberry fruits can be recommended for prevention or in combined therapy of diabetes mellitus, however, due to the fact that the zinc content in bilberry is the maximum, the mixture of cranberry and bilberry fruits will be the best way to prevent this pathology.

From the standpoint of IDA prevention, it is not the absolute value of the iron content that is important, but the iron-manganese ratio. At an equimolar iron-manganese ratio, iron ions are [14] in a trivalent form, which is optimal for the prevention of IDA, since in this case it is possible to avoid the cytotoxic effect of ferrous iron [15]. Taking this into account, the blueberry fruits are the most optimal for use in the prevention of IDA. In addition, the fruits of blueberry have the maximum content of cobalt, which increases the absorption of iron and, being a stimulant of erythropoiesis, is necessary for the prevention of IDA.

The content of toxic elements in all the studied samples is below the reference range: lead – no more than 6.0 µg/g; cadmium – no more than 1.0 µg/g; mercury – no more than 0.1 µg/g; arsenic – no more than 0.5 µg/g [13].

CONCLUSION

The comparison of the content of lead, cadmium, mercury and arsenic in the studied fruit samples with their maximum content for herbal preparations showed that the collected raw materials are environmentally safe and can be used for medicinal purposes. The ratio of essential trace elements is different, which must be taken into account in the prevention of a specific trace element imbalance. It was found that the combination of cranberry and bilberry

Таблица 2. Содержание элементов в плодах растений семейства брусничные, мкг/г
Table 2. The content of elements in the fruits of plants of the *Vacciniaceae* family, µg/g

Элемент Element	<i>Oxycoccus quadripetalus</i>	<i>Vaccinium vitis-idaea</i>	<i>Vaccinium myrtillus</i>	<i>Vaccinium praestans</i>	<i>Vaccinium uliginosum</i>
Литий / Lithium	0.071	0.021	0.075	0.021	0.115
Бериллий / Beryllium	0.013	0.008	0.008	0.013	0.0033
Натрий / Sodium	227.9	16.4	19.1	18.4	88.0
Магний / Magnesium	721.4	539.4	878.9	647	477.0
Алюминий / Aluminum	33.6	34.0	82.0	55.9	50.0
Кремний / Silicon	420.7	440.6	352.6	327.4	448.0
Фосфор / Phosphorus	788.1	829.3	1151.6	1096.5	987.0
Калий / Potassium	6380.1	4605.5	5358.3	6007.8	4400.0
Кальций / Calcium	1160.3	1131.7	835.3	1369.3	930.0
Титан / Titanium	3.01	2.29	2.72	4.09	3.23
Ванадий / Vanadium	0.19	0.04	0.082	0.11	0.69
Хром / Chromium	3.52	2.57	3.83	2.92	3.76
Марганец / Manganese	104.4	282.5	48.6	278.1	92.0
Железо / Iron	42.0	22.3	20.5	49.3	70.0
Кобальт / Cobalt	0.035	0.028	0.022	0.043	0.074
Никель / Nickel	0.61	0.41	2.28	0.36	0.65
Медь / Copper	6.49	4.19	3.71	3.95	3.19
Цинк / Zinc	9.1	12.0	18.3	8.45	15.1
Галлий / Gallium	0.02	0.034	0.022	0.033	0.032
Германий / Germanium	0.005	0.0051	0.0085	0.0074	0.003
Мышьяк / Arsenic	0.4	0.32	0.24	0.4	0.25
Селен / Selenium	2.00	2.00	2.38	2.00	0.12
Рубидий / Rubidium	3.14	13.4	4.44	18.0	12.3
Стронций / Strontium	5.37	2.35	1.39	1.51	5.4
Иттрий / Yttrium	0.011	0.0055	0.003	0.011	0.016
Цирконий / Zirconium	0.052	0.012	0.013	0.035	0.14
Ниобий / Niobium	0.0051	0.0014	0.00047	0.0026	0.0066
Молибден / Molybdenum	0.030	0.037	0.202	0.12	1.45
Кадмий / Cadmium	0.037	0.01	0.066	0.025	0.093
Олово / Tin	20.0	10.1	12.9	18.5	19.7
Сурьма / Antimony	0.030	0.040	0.030	0.030	0.013
Теллур / Tellurium	0.007	0.070	0.070	0.070	0.01
Цезий / Cesium	0.015	0.060	0.011	0.12	0.073
Барий / Barium	7.57	11.6	8.44	11.1	9.95
Ртуть / Mercury	0.023	0.031	0.015	0.02	0.013
Свинец / Lead	0.066	0.095	0.049	0.28	0.75
Висмут / Bismuth	0.01	0.01	0.01	0.01	0.0025

Таблица 3. Содержание эссенциальных и токсичных микроэлементов в исследуемых плодах, мкг/г
Table 3. The content of essential and toxic trace elements in the studied fruits, µg/g

Элемент Element	<i>Oxycoccus quadripetalus</i>	<i>Vaccinium vitis-idaea</i>	<i>Vaccinium myrtillus</i>	<i>Vaccinium praestans</i>	<i>Vaccinium uliginosum</i>
Марганец / Manganese	104.4	282.5	48.6	278.1	92.0
Железо / Iron	42.0	22.3	20.5	49.3	70.0
Медь / Copper	6.49	4.19	3.71	3.95	3.19
Цинк / Zinc	9.1	12.0	18.3	8.45	15.1
Кобальт / Cobalt	0.035	0.028	0.022	0.043	0.074
Хром / Chromium	3.52	2.57	3.83	2.92	3.76
Мышьяк / Arsenic	0.4	0.32	0.24	0.4	0.25
Кадмий / Cadmium	0.037	0.01	0.066	0.025	0.093
Свинец / Lead	0.066	0.095	0.049	0.28	0.75
Ртуть / Mercury	0.023	0.031	0.015	0.02	0.013

Кроме того, плоды голубики содержат максимальное количество кобальта, который повышает усвоение железа и, будучи стимулятором эритропоэза, необходим для профилактики ЖДА.

Содержание элементов-токсикантов во всех исследуемых образцах ниже допустимых норм: свинца – не более 6.0 мкг/г; кадмия – не более 1.0 мкг/г; ртути – не более 0.1 мкг/г и мышьяка – не более 0.5 мкг/г [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение содержания свинца, кадмия, ртути и мышьяка в исследуемых образцах плодов с их предельно допустимыми концентрациями для препаратов на растительной основе показало, что собранное сырье экологически безопасно и может быть использовано в лечебных целях. Соотношение эссенциальных микроэлементов различно, что необходимо учитывать в профилактике конкретного микроэлементоза. Обнаружено, что

is optimal in terms of manganese and zinc content, and can be used in combined therapy, as well as for the prevention of diabetes mellitus. As for the prevention of IDA, it is preferable to use the fruits of blueberry.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

комбинация плодов клюквы и черники является оптимальной с точки зрения содержания марганца и цинка и может применяться в комплексной терапии, а также для профилактики сахарного диабета. С точки зрения профилактики ЖДА предпочтительно использовать плоды голубики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с.
2. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение. М.: Медицина, 2001. 316 с.
3. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. Иммунофармакология микроэлементов. М.: Медицина, 2000. 537 с.
4. Сельчук В.Ю., Чистяков С.С., Толокнов Б.О. и др. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы // Рос. мед. журн. 2012;3(1):1–8.
5. Цветкова О.А. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии // Рос. мед. журн. 2009;17(5):387–390.

REFERENCES

1. Rebrov V.G., Gromova O.A. (2008). *Vitamins, Macro- and Microelements*. Moscow: GEOTAR-Media. 960 p. (In Russ.)
2. Babenko G.A. (2001). *Imbalance of Trace Elements: Pathogenesis, Prevention, Treatment*. Moscow: Medicine. 316 p. (In Russ.)
3. Kudrin A.V., Skalny A.V., Zhavoronkov A.A. et al. (2000). *Immunopharmacology of Trace Elements*. Moscow: Medicine. 537 p. (In Russ.)
4. Selchuk V.Yu., Chistyakov S.S., Toloknov B.O. et al. Iron deficiency anemia: the current state of the problem. *Russian Medical Journal*. 2012;3(1):1-8. (In Russ.)

6. IDF Diabetes Atlas. 2021. 10th ed. International Diabetes Federation. 141 p.
7. Ших Е.В., Петунина Н.А. Роль микронутриентов в терапии и профилактике осложнений сахарного диабета // Рос. мед. журн. 2012;13:646–649.
8. Битюцкий Н.П. Микроэлементы и растение: учеб. пособие. СПб.: Изд-во СПбГУ, 1999. 230 с.
9. Круглов Д.С., Ханина М.А. Влияние условий экстрагирования на элементный состав извлечения из надземной части *Pulmonaria mollissima* // IV Всерос. науч. конф.: тез. докл. Сыктывкар: Ин-т химии Коми НЦ УрО РАН, 2006. 255 с.
10. Лысков Ю.А. Роль и физиологические основы обмена макро- и микроэлементов в питании человека // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. 2009;2:120–131.
11. МУК 4.1.1483–03. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргонной плазмой: метод. указания. М., 2003. 36 с.
12. Kishi Y., Kawabata K. The best way to measure the performance of an ICP-MS // *Semiconductor News*. 2001;2(1):4–5.
13. Государственная фармакопея РФ. XIV изд. М., 2018. Т. 2. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2> (дата обращения: 02.06.2022).
14. Круглов Д.С. К вопросу о специфической активности суммарного извлечения из медуницы мягчайшей // *Basic Science for Medicine*: сб. тр. 3-й межд. конф. Новосибирск, 2007. 39 с.
15. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Калашникова Г.В. и др. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии // *Клин. фармакология и терапия*. 2000;9(2):88–91.
5. Tsvetkova O.A. Medico-social aspects of iron deficiency anemia. *Russian Medical Journal*. 2009;17(5):387–390. (In Russ.)
6. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. (2021). International Diabetes Federation. 141 p.
7. Shikh E.V., Petunina N.A. The role of micronutrients in the treatment and prevention of complications of diabetes mellitus. *Russian Medical Journal*. 2012;13:646–649. (In Russ.)
8. Bityutsky N.P. (1999). *Trace Elements and Plant: A Textbook*. St. Petersburg: Publishing House of St. Petersburg State University. 230 p. (In Russ.)
9. Kruglov D.S., Khanina M.A. (2006). Influence of extraction conditions on the elemental composition of the extract from the aerial part of *Pulmonaria mollissima*. *IV All Russian Scientific Conf.: Abstracts*. Syktывkar: Institute of Chemistry, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 255 p. (In Russ.)
10. Lysikov Yu.A. The role and physiological basis of the metabolism of macro- and microelements in human nutrition. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2009;2:120–131. (In Russ.)
11. Guidelines 4.1.1483–03. (2003). Determination of Content of Chemical Elements in Biosubstrates, Preparations and Dietary Supplements by Mass Spectrometry with Inductively Coupled Plasma. Moscow. 36 p. (In Russ.)
12. Kishi Y., Kawabata K. The best way to measure the performance of an ICP-MS. *Semiconductor News*. 2001;2(1):4–5.
13. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. (2018). Moscow. Vol. 2. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2> (accessed 06.02.2022).
- Kruglov D.S. (2007). On the question of the specific activity of the crude extract from the softest lungwort. *Basic Science for Medicine. Collection of Papers. International Conf.* Novosibirsk. 39 p. (In Russ.)
- Kazyukova T.V., Samsygina G.A., Kalashnikova G.V. et al. New possibilities of ferrotherapy for iron deficiency anemia. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2000;9(2):88–91. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Круглов Дмитрий Семенович – канд. техн. наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6027-5730.

Величко Виктория Владимировна – канд. фармацевт. наук, заведующий кафедрой фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9224-9350.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry S. Kruglov – Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6027-5730.

Viktoriya V. Velichko – Cand. Sci. (Pharm.), Head, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9224-9350.

Роль пробиотиков в коррекции нежелательных явлений на фоне химиотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников

А.С. Мансурова¹, В.Е. Войццкий^{1, 2, 3}, С.Э. Красильников^{1, 3}, О.В. Сорокин⁴, С.Н. Зинатулин⁴,
А.С. Панова⁴, К.А. Бакулин³, А.В. Молокеев⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск, Россия

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

⁴ООО «ВедаГенетика», Новосибирск, Россия

⁵АО «Вектор-БиАльгам», р.п. Кольцово, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Повышение эффективности химиотерапии рака яичников является важной задачей современной онкогинекологии. Серьезным недостатком химиотерапевтических препаратов, применяемых при лечении злокачественных новообразований яичников, является низкая селективность и связанная с этим высокая общая токсичность, проявляющаяся в виде совокупности нежелательных побочных эффектов химиотерапии (функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, токсическое воздействие на различные органы и систему крови). В последние годы изучается роль дисбактериоза как фактора, влияющего на переносимость химиотерапии.

Ц е л ь . Сравнить выраженность развития нежелательных явлений у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников, получающих химиотерапию, на фоне применения пробиотиков и без применения пробиотиков.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследовании приняли участие 25 пациенток с диагнозом «рак яичников II–IV стадии». Пациенткам группы исследования (10 чел.) проводилось комбинированное лечение (циторедуктивная операция + 6 курсов химиотерапии). Пациентки этой группы на протяжении 3 курсов химиотерапии получали мультисинбиотик «ВедаБиотик» – инновационный отечественный препарат, содержащий 11 штаммов пробиотиков, пребиотик, витамин С и природный сорбент. Группу сравнения составили 15 пациенток с диагнозом «рак яичников II–IV стадии», которым было проведено то же лечение, что и пациенткам группы исследования, но без приема пробиотических препаратов. Для изучения эффективности приема пробиотиков оценивались: общее состояние пациенток по шкале Карновского (показатель – индекс Карновского); качество жизни пациенток по опроснику EORTC QLQ-C30 (version 3.0); результаты общеклинического и биохимического анализа крови.

Р е з у л ь т а т ы . Оценка общего состояния пациенток по шкале Карновского показала достоверное улучшение самочувствия пациенток в группе исследования. У пациенток, принимавших «ВедаБиотик», достоверно менее выражены такие субъективные жалобы, как одышка, боль, нарушение сна, слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея. Согласно данным биохимического анализа крови, в группе исследования достоверно ниже уровень печеночных ферментов.

З а к л ю ч е н и е . Приведенные данные могут указывать на возможность химиопротекторного эффекта со стороны микробиоты толстого кишечника. По мнению авторов, мультисинбиотик «ВедаБиотик» может быть рекомендован для включения в диету онкологическим пациентам, получающим противоопухолевую терапию, для эффективного восстановления микробиоты толстого кишечника.

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, пробиотики, синбиотики, ВедаБиотик.

Образец цитирования: Мансурова А.С., Войццкий В.Е., Красильников С.Э., Сорокин О.В., Зинатулин С.Н., Панова А.С., Бакулин К.А., Молокеев А.В. Роль пробиотиков в коррекции нежелательных явлений на фоне химиотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):15–24. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-15-24

Поступила в редакцию 03.11.2021
Прошла рецензирование 30.09.2022
Принята к публикации 15.10.2022

Автор, ответственный за переписку
Мансурова Альфия Саматовна: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.
E-mail: a_mansurova@mail.ru

Received 03.11.2021
Revised 30.09.2022
Accepted 15.10.2022

Corresponding author
Alfiya S. Mansurova: Meshalkin National Medical Research Center, 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russia.
E-mail: a_mansurova@mail.ru

The role of probiotics in the correction of adverse events during chemotherapy in patients with ovarian malignancies

A.S. Mansurova¹, V.E. Voytsitsky^{1, 2, 3}, S.E. Krasilnikov^{1, 3}, O.V. Sorokin⁴, S.N. Zinatulin⁴,
A.S. Panova⁴, K.A. Bakulin³, A.V. Molokeev⁵

¹Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

⁴VedaGenetika, LLC, Novosibirsk, Russia

⁵Vector-BiAlgam, JSC, Koltsovo, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Increasing the effectiveness of chemotherapy for ovarian cancer is an important task of modern oncogynecology. A serious disadvantage of chemotherapeutic drugs used in the treatment of malignant ovarian neoplasms is a low selectivity and the associated high systemic toxicity which manifests itself as a combination of undesirable side effects of chemotherapy (functional disorders of the gastrointestinal tract, toxic effects on various organs and the blood system). In recent years, the role of dysbiosis as a factor affecting the tolerability of chemotherapy has been studied.

Aim. To compare the severity of the developing adverse events in patients with malignant ovarian neoplasms receiving chemotherapy with the use of probiotics and without them.

Materials and methods. The study involved 25 patients diagnosed with stage II–IV ovarian cancer. The patients of the study group (10 women) underwent combined treatment (cytoreductive surgery + 6 courses of chemotherapy). During 3 cycles of chemotherapy, the patients of this group received VedaBiotic, an innovative domestic multisynbiotic drug containing 11 strains of probiotics a prebiotic, vitamin C, and a natural sorbent. The comparison group consisted of 15 patients diagnosed with stage II–IV ovarian cancer, who received the same treatment as the patients in the study group but without taking probiotic preparations. To study the effectiveness of taking probiotics, the following were assessed: condition of patients according to the Karnofsky Performance Scale (indicator – Karnofsky performance score); quality of life of patients according to the EORTC QLQ-C30 questionnaire (version 3.0); results of full blood count and blood chemistry.

Results. The assessment of patients' general status on the Karnofsky Performance Scale showed a significant improvement in the well-being of patients in the study group. Patients who took VedaBiotic had significantly less pronounced subjective complaints such as dyspnea, pain, sleep disturbance, asthenia, loss of appetite, nausea, vomiting, diarrhea. According to the results of blood chemistry, the level of liver enzymes was significantly lower in the study group.

Conclusion. These data may indicate the possibility of a chemoprotective effect on the part of the microbiota of the large intestine. In the authors' opinion, VedaBiotic can be recommended for the inclusion into the diet of oncological patients receiving anticancer therapy to effectively restore the microbiota of the large intestine.

Keywords: ovarian cancer, chemotherapy, probiotics, synbiotics, VedaBiotic.

Citation example: Mansurova A.S., Voitsitsky V.E., Krasilnikov S.E., Sorokin O.V., Zinatulin S.N., Panova A.S., Bakulin K.A., Molokeev A.V. The role of probiotics in the correction of adverse events during chemotherapy in patients with ovarian malignancies. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):15–24. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-15-24

ВВЕДЕНИЕ

Повышение эффективности химиотерапии рака яичников является важной задачей современной онкогинекологии. Согласно данным 2019 г., рак яичников занимает девятое место в структуре общей онкологической заболеваемости населения России. На долю пациентов с диагнозом «рак яичников» приходится 4.1 % женского населения, при этом чаще всего патология выявляется в возрасте 50–69 лет [1]. Показатель заболеваемости злокачественными новообразо-

INTRODUCTION

Increasing the effectiveness of chemotherapy for ovarian cancer is an important task of modern oncogynecology. According to 2019 data, the ovarian cancer ranks ninth in the structure of the total cancer incidence of the Russian population. The proportion of patients diagnosed with ovarian cancer accounts for 4.1% of the female population, with the pathology most often detected at the age of 50–69 years [1]. The incidence rate of malignant neoplasms of the ovaries in the Russian Federation in 2019 was 18.06

ваниями яичников в Российской Федерации в 2019 г. составил 18.06 на 100 тыс. женского населения, в Сибирском Федеральном округе – 20.23 на 100 тыс. женского населения, в Новосибирской области – 19.07 на 100 тыс. женского населения [1].

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020 г. по лечению распространенных форм злокачественных новообразований яичников, рекомендуется проведение оперативного лечения в объеме полной или оптимальной циторедукции на первом этапе с последующим проведением адъювантой полихимиотерапии препаратами платины в комбинации с таксанами. При невозможности выполнения оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе рекомендуется начинать лечение с неоадъювантной таксан- и платиносодержащей полихимиотерапии [2].

Серьезным недостатком химиотерапевтических препаратов, применяемых при лечении злокачественных новообразований яичников, является низкая селективность и связанная с этим высокая общая токсичность. Нежелательные явления, возникающие при проведении химиотерапии, включают как гемо- и иммунодепрессию, так и структурные поражения внутренних органов [3, 4].

Нежелательными явлениями химиотерапии являются тошнота, рвота, некротическая энтеропатия, связанная с поражением слизистой оболочки кишечника, гепатобилиарные расстройства [5, 6]. С химиотерапией также связано развитие дисбиоза кишечника, а именно избыточный рост и активизация *Clostridium difficile* и реже *Klebsiella oxytoca*, что является одной из причин устойчивой диареи на фоне полихимиотерапии и долгое время после ее завершения [7, 8].

Микробиота в совокупности со многими другими факторами риска приводит к коллективной ответственности за процесс канцерогенеза. К настоящему времени проведено достаточно исследований, посвященных связи между кишечной микробиотой и развитием злокачественных новообразований дыхательного, мочеполового, желудочно-кишечного трактов. Результаты исследований показывают, что микробный дисбиоз способствует восприимчивости к раку посредством множественных механизмов [9].

Повышение содержания бифидобактерий обеспечивает создание благоприятной среды для кишечных пристеночных симбионтов за счет увеличения содержания в кишечнике короткоцепо-

per 100 thousand female population, in the Siberian Federal District – 20.23 per 100 thousand, and in the Novosibirsk Region – 19.07 per 100 thousand female population [1].

According to the 2020 Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on the treatment of advanced ovarian cancer, at the first stage, the surgical treatment in the volume of complete or optimal cytoreduction (debulking surgery) followed by an adjuvant polychemotherapy with platinum drugs in combination with taxanes, is recommended. If, at the first stage, it is impossible to perform optimal cytoreductive surgery, it is recommended to start treatment with neoadjuvant taxane- and platinum-based polychemotherapy [2].

A serious disadvantage of chemotherapeutic drugs used in the treatment of ovarian malignancies is the low selectivity and associated high systemic toxicity. Adverse events that occur during chemotherapy include both hemo- and immunosuppression, and structural damage to internal organs [3, 4].

Adverse effects of chemotherapy are nausea, vomiting, necrotizing enteropathy associated with damage to the intestinal mucosa, and hepatobiliary disorders [5, 6]. Chemotherapy is also associated with the development of intestinal dysbiosis, namely, overgrowth and activation of *Clostridium difficile* and, less commonly, *Klebsiella oxytoca*, which is one of the reasons of persistent diarrhea during polychemotherapy, and for a long time after its completion [7, 8].

The microbiota, together with many other risk factors, leads to a collective responsibility for the process of carcinogenesis. To date, enough studies have been carried out focusing on the relationship between the intestinal microbiota and the development of malignant neoplasms of the respiratory, genitourinary, and gastrointestinal tracts. The results of these studies indicate that microbial dysbiosis contributes to cancer susceptibility through multiple mechanisms [9].

An increase in the content of bifidobacteria provides a favorable environment for the mucosa-associated bacteria by increasing the content of short-chain fatty acids in the intestine, a high level of colicins, inhibition of growth of putrefactive bacteria, and enhancing the enzymatic digestion of the intestinal contents. Under such conditions, the aggressive action of cytostatic and hormonal drugs on the intestinal mucosa is significantly less traumatic for both intestinal villi and symbiont microcolonies [10].

A meta-analysis conducted using the Cochrane Central Register of Controlled Trials showed that the use of probiotics before and during chemotherapy

чечных жирных кислот, высокого уровня колицинов, подавления роста гнилостной микрофлоры, усиления ферментативной обработки содержимого кишки. В таких условиях агрессивное действие цитостатических и гормональных препаратов на слизистую оболочку кишечника существенно менее травматично как для ворсинок кишечника, так и для микроколоний симбионтов [10].

Метаанализ, проведенный с использованием Кокрейновского центрального регистра контролируемых исследований, показал, что применение пробиотиков до и во время химиотерапии эффективно предотвращает возникновение диареи среди онкологических пациентов. Согласно результатам исследований, прием пробиотиков способен улучшить терапевтический эффект при лечении диареи, вызванной химиотерапией, с меньшим количеством нежелательных явлений [11].

Для сохранения эффективной интенсивности дозового режима необходимо использование всего арсенала средств сопроводительной терапии [12]. В связи с этим поиск и разработка новых препаратов сопроводительного лечения при проведении химиотерапии является актуальной проблемой и обуславливает цель настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить выраженность развития нежелательных явлений у пациенток со злокачественным новообразованиями яичников, получающих химиотерапию, на фоне применения пробиотиков и без применения пробиотиков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовался лиофилизированный капсулированный пробиотический препарат «ВедаБиотик» (свидетельство о регистрации RU.77.99.88.003.R.000658.03.20 от 06.03.2020). В состав препарата входит 11 штаммов-пробиотиков в одной из самых высоких концентраций на рынке: 6 штаммов бифидобактерий (*Bifidobacterium* (*B.*) *bifidum* (2 штамма), *B. longum* (2 штамма), *B. breve*, *B. adolescentis*), 4 штамма лактобактерий (*Lactobacillus* (*L.*) *acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*), *Streptococcus thermophilus*, которые усиливают и дополняют действие друг друга; пребиотик лактулоза; витамин С; природный сорбент – микрокристаллическая целлюлоза.

Лиофилизированная форма пробиотиков, в отличие от жидкой формы, позволяет создать устойчивый консорциум из лакто- и бифидобак-

was effective in preventing diarrhea among cancer patients. According to the studies, probiotics can improve the chemotherapy-related diarrhea treatment outcomes, which results in fewer adverse events [11].

To maintain the effective intensity of the dose regimen, it is necessary to use the entire arsenal of supportive care [12]. In this regard, the search and development of new drugs for supportive care during chemotherapy is an urgent problem and determines the purpose of this study.

AIM OF THE RESEARCH

To compare the severity of developing adverse events in patients with ovarian malignancies receiving chemotherapy along with probiotics and without their use.

MATERIALS AND METHODS

We used a lyophilized encapsulated probiotic preparation VedaBiotic (registration certificate RU.77.99.88.003.R.000658.03.20 dated March 6, 2020). The composition of the drug includes 11 probiotic strains in one of the highest concentrations on the market: 6 strains of bifidobacteria (*Bifidobacterium* (*B.*) *bifidum* (2 strains), *B. longum* (2 strains), *B. breve*, *B. adolescentis*), 4 strains of lactobacilli (*Lactobacillus* (*L.*) *acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*), *Streptococcus thermophilus*, which enhance and complement each other's action; lactulose as a prebiotic; vitamin C; natural sorbent – microcrystalline cellulose.

The lyophilized form of probiotics, unlike the liquid form, allows you to create a stable consortium of lactobacilli and bifidobacteria. A balanced and mutually reinforcing formula of bifidobacteria and lactobacilli creates the necessary diversity of bacteria in the intestine.

The complex effect of the drug lies in the high antagonistic activity of bifidobacteria and lactobacilli toward a wide range of pathogenic and opportunistic microorganisms, as well as the production of various substances and factors by these beneficial bacteria necessary for the body to maintain an optimal functional state and well-being, to increase systemic immunity and regulate the body processes of fat and carbohydrate metabolism [13]. VedaBiotic has a modulating effect on the cytokine production, causing a decrease in the pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IFN γ , and an increase in the anti-inflammatory cytokine IL-10 [14]. Prebiotic factors (lactulose and microcrystalline cellulose) contribute to the effective restoration, growth and development of beneficial intestinal microflora.

терий. Сбалансированная и взаимно усиливающая формула из бифидо- и лактобактерий создает необходимое разнообразие бактерий в кишечнике.

Комплексное действие препарата заключается в высокой антагонистической активности бифидо- и лактобактерий против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также продукции этими полезными бактериями различных веществ и факторов, необходимых организму для поддержания оптимального функционального состояния и хорошего уровня здоровья, в повышении общего иммунитета и нормализации процессов жирового и углеводного обмена в организме [13]. «ВедаБиотик» оказывает модулирующее влияние на продукцию цитокинов, вызывая снижение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИФН γ и повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [14]. Пребиотические факторы – лактулоза и микрокристаллическая целлюлоза – способствуют эффективному восстановлению, росту и развитию полезной микрофлоры кишечника.

В ходе исследования оценивали влияние препарата «ВедаБиотик» на качество жизни, показатели токсичности проводимого лечения у пациентов, получающих химиотерапию. Использовались следующие критерии включения в исследование:

1. Добровольное согласие на участие в исследовании путем предоставления письменного информированного согласия.
2. Лица женского пола в возрасте от 18 до 80 лет.
3. Диагноз и предшествующее специализированное лечение:
 - а) наличие злокачественного новообразования яичников II–IV стадии;
 - б) пациентке выполнено оперативное лечение и есть необходимость в проведении системной противоопухолевой терапии.
4. Статус пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) не более 2 или индекс Карновского не менее 50 %.

Критериями исключения были: отказ от участия в исследовании; беременность/кормление грудью, непереносимость какого-либо из компонентов «ВедаБиотик»; любое заболевание или состояние, которое делало бы интерпретацию полученных данных невозможной.

В группу исследования были включены пациентки с диагнозом «рак яичников II–IV стадии, гистологически – серозный рак яичников». В данной группе представлены пациентки с сопутству-

In the course of the study, the effect of VedaBiotic on the quality of life and the toxicity in patients receiving chemotherapy was evaluated. The following inclusion criteria were used:

1. Voluntary consent to participate in the study by providing written informed consent.
2. Women aged 18 to 80 years.
3. Diagnosis and previous treatment:
 - a) presence of the ovarian malignant neoplasm, stage II–IV;
 - b) already performed surgical treatment, and the necessity of the systemic anticancer therapy.
4. The ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance score is no more than 2, or Karnofsky performance score is minimum 50%.

The exclusion criteria were: refusal to participate in the study; pregnancy/lactation, intolerance to any of the VedaBiotic components; any disease or condition that would make impossible the interpretation of the data obtained.

The study group included patients with a diagnosis of stage II–IV ovarian cancer, histologically verified serous ovarian cancer. This group included patients with comorbidities (diabetes mellitus, arterial hypertension, obesity, coronary artery disease (CAD)). All patients in this group underwent combined treatment (cytoreductive surgery + 6 cycles of chemotherapy). The volume of performed cytoreduction was radical hysterectomy, resection of the greater omentum in optimal or suboptimal volume. Before the treatment, all patients in this group underwent diagnostic (staging) laparoscopy to assess the spread of cancer. Chemotherapy was carried out according to the regimen paclitaxel 175 mg/m² on day 1 + carboplatin AUC 6 on day 1 of a 21-day cycle. Patients in this group received VedaBiotic for 3 courses of polychemotherapy without interruption at the rate of 1 capsule per 30 kg of body weight.

The condition of the patients was assessed according to the data obtained during three visits of patients to the oncologist. The visits took place the day before the start of the next course of chemotherapy. There were 21 days between visits.

The control group included patients also diagnosed with stage II–IV serous ovarian cancer. This group also includes patients with comorbidities (arterial hypertension, CAD, arrhythmia, diabetes mellitus). All patients in this group received the treatment in full (cytoreductive surgery + 6 courses of chemotherapy with platinum and taxanes). Patients in the control group did not receive probiotics during chemotherapy.

To study the effectiveness of the treatment in groups, we evaluated:

ющей патологией (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС)). Всем пациенткам в этой группе проводилось комбинированное лечение (циторедуктивная операция + 6 курсов химиотерапии). Объем выполненной циторедукции – экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника – оптимальный или субоптимальный объем. Перед проведением специализированного лечения всем пациенткам данной группы проводилась диагностическая лапароскопия для оценки распространенности процесса. Химиотерапия проводилась по схеме паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + карбоплатин АУС 6 в 1-й день 21-дневного цикла. Пациентки данной группы получали препарат «ВедаБиотик» на протяжении 3 курсов полихимиотерапии без перерыва из расчета 1 капсула на 30 кг массы тела.

Состояние пациентов оценивалось на основании данных, полученных во время трех визитов пациентов к онкологу. Визиты проводились за день до начала очередного курса химиотерапии. Между визитами проходил 21 день.

В контрольную группу были включены пациентки также с диагнозом «серозный рак яичников II–IV стадии». В данной группе также представлены пациентки с сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, ИБС, аритмия, сахарный диабет). Все пациентки данной группы получали специализированное лечение в полном объеме (циторедуктивная операция + 6 курсов химиотерапии препаратами платины и таксанами). Пациентки контрольной группы не получали пробиотики в течение химиотерапии.

Для изучения эффективности проводимого лечения в группах оценивались:

- общее состояние онкологического больного по шкале Карновского (определялся индекс Карновского, в процентном соотношении);
- качество жизни по опроснику European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) (version 3.0);
- результаты общеклинического и биохимического анализа крови.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica 10 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 25 пациенток: 10 пациенток вошли в группу исследования и 15 пациенток – в контрольную группу. Средний возраст пациенток в группе исследования соста-

– performance status of an oncological patient according to the Karnofsky Performance Scale (Karnofsky performance score was determined, as a percentage);

– quality of life according to the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) (version 3.0);

– results of full blood count and blood chemistry.

Statistical processing was carried out using the Statistica 10 software package (StatSoft, USA).

RESULTS AND DISCUSSION

The study included 25 female patients: 10 patients were enrolled in the study group and 15 patients in the control group. The mean age of patients in the study group was 58.2 (42–72) years, in the control group it was 58.6 (41–73) years.

When analyzing the performance status of patients according to the Karnofsky Performance Scale, a positive dynamics was noted in the form of a significant increase in Karnofsky performance score in the study group (at $p < 0.05$) compared with the control. After the 3rd course of chemotherapy in the control group, Karnofsky performance score was 56% (the patient often needs help and medical care), while in the study group it was 65% (the patient sometimes needs help, but mostly takes care of himself).

Quality of life, functional capacity of the body, adverse events of antitumoral chemotherapy were studied according to the EORTC QLQ-C30. The results of filling out the EORTC QLQ-C30 questionnaire were evaluated in points. Significant data on the results of the completion of the questionnaire after the 3rd course of chemotherapy are given in Table 1.

According to the results of the survey, in female patients who took VedaBiotic, such subjective complaints as dyspnea, pain, sleep disturbance, asthenia, loss of appetite, nausea, vomiting and diarrhea were significantly less pronounced. Loss of appetite, nausea, vomiting, diarrhea in cancer patients may indicate a decrease in the level of functional reserves of the gastrointestinal tract (GIT) due to chemotherapy. The administration of probiotics can reduce the severity of these undesirable effects. Asthenia is also less pronounced in the study group, which we assess as a positive effect of the use of probiotics. Dyspnea is an indirect sign of hypoxia. A significant decrease in this symptom intensity in the study group may indicate an increase in hypoxic resistance of patients who took VedaBiotic. The manifestations of pain syndrome in cancer patients are the result of changes in the sensitivity of the nociceptive system with a yet

вил 58.2 (42–72) года, в контрольной группе – 58.6 (41–73) года.

При анализе общего состояния пациенток по шкале Карновского отмечена положительная динамика в виде достоверного увеличения индекса Карновского в группе исследования (при $p < 0.05$) в сравнении с контролем. После 3-го курса химиотерапии в контрольной группе индекс Карновского составил 56 % (больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание), тогда как в группе исследования – 65 % (больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам).

В ходе наблюдения было изучено качество жизни, функциональная активность организма, нежелательные явления противоопухолевой химиотерапии по результатам опроса EORTC QLQ-C30. Результаты заполнения опросника EORTC QLQ-C30 оценивались в баллах. Достоверные данные по результатам опроса после 3-го курса химиотерапии приведены в табл. 1.

Согласно результатам опроса, у пациенток, принимавших «ВедаБиотик», достоверно менее выражены такие субъективные жалобы, как одышка, боль, нарушение сна, слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея. Снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея у онкологических пациентов могут указывать на снижение уровня функциональных резервов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие химиотерапии. Прием пробиотиков способен уменьшить степень проявления данных нежелательных эффектов. Слабость и астенизация также менее выражены в группе исследования, что оценивается нами как положительный эффект на фоне применения пробиотиков. Одышка является косвенным признаком гипоксического синдрома.

unknown mechanism. The sleep improvement in the probiotic group may be due to a decrease in the severity of other chemotherapy side effects.

According to the results of general clinical blood analysis and blood chemistry, in the study group, the activity of liver markers was significantly lower and within the reference values (Table 2); while assessing other blood parameters, no significant differences were obtained. In the control group, the level of markers exceeded the reference range or approached it. A decrease in the activity of aminotransferases in patients taking VedaBiotik may indicate a hepatoprotective effect of the intestinal microbiota during its normal functioning due to an additional intake of probiotics.

CONCLUSION

Assessment of quality of life, performance status and adverse events of anticancer therapy accompanied by the use of probiotics showed the following:

1. Female patients who took probiotics improved their performance status, as assessed by the Karnofsky Performance Scale.

2. Patients who took VedaBiotic had significantly less pronounced subjective complaints, such as dyspnea, pain, sleep disturbance, asthenia, loss of appetite, nausea, vomiting, and diarrhea.

3. According to the results of biochemical analysis of blood, in the probiotic group, the level of liver enzymes was significantly lower.

4. VedaBiotic can be recommended for inclusion into the diet of oncological patients receiving anticancer therapy, in order to improve its tolerability and restore the colon microbiota.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Таблица 1. Оценка нежелательных явлений на фоне химиотерапии в группах исследования и контроля, баллы
Table 1. Evaluation of adverse events during chemotherapy in the study and control groups, points

Показатель Symptom	Группа исследования Study group	Контрольная группа Control group
Одышка / Dyspnea	1.80 ± 0.24**	3.13 ± 0.26
Боль / Pain	2.00 ± 0.24***	3.47 ± 0.13
Нарушение сна / Sleep disturbance	2.20 ± 0.24*	3.00 ± 0.20
Слабость / Asthenia	2.50 ± 0.14***	3.47 ± 0.13
Снижение аппетита / Loss of appetite	1.90 ± 0.23***	3.33 ± 0.23
Тошнота / Nausea	1.60 ± 0.18***	3.40 ± 0.16
Рвота / Vomiting	1.30 ± 0.17***	2.87 ± 0.19
Диарея / Diarrhea	1.50 ± 0.18*	2.40 ± 0.24

* Достоверно при $p < 0.05$.

Significant at $p < 0.05$.

** Достоверно при $p < 0.01$.

Significant at $p < 0.01$.

*** Достоверно при $p < 0.001$ в сравнении с контрольной группой.

Significant at $p < 0.001$ compared with the control group.

Таблица 2. Показатели аминотрансфераз после 3-го курса химиотерапии
Table 2. Aminotransferases parameters after the 3rd course of chemotherapy

Показатель / Parameter	Группа исследования Study group	Контрольная группа Control group	Референтные значения Reference values
Аланинаминотрансфераза, Ед/л Alanine aminotransferase, U/l	16.50 ± 1.31**	37.00 ± 3.86	0–35
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л Aspartate aminotransferase, U/l	21.50 ± 2.63*	38.67 ± 3.71	0–45

* Достоверно при $p < 0.01$.
 Significant at $p < 0.01$.

** Достоверно при $p < 0.001$ в сравнении с контрольной группой.
 Significant at $p < 0.001$ compared with the control group.

Достоверное снижение данного показателя в группе исследования может свидетельствовать об увеличении гипоксической устойчивости пациентов, принимавших «ВедаБиотик». Проявления болевого синдрома у онкологических пациентов являются следствием изменения чувствительности ноцицептивной системы с пока неизвестным механизмом. Улучшение сна в группе, принимавшей пробиотики, может быть обусловлено снижением выраженности прочих побочных эффектов химиотерапии.

Согласно данным общеклинического и биохимического анализа крови, в группе исследования показатели активности печеночных маркеров достоверно ниже и находятся в пределах референтных значений (табл. 2), при оценке других показателей крови достоверных отличий не получено. В контрольной группе уровень печеночных маркеров превышает границу референтного диапазона или приближается к ней. Снижение активности аминотрансфераз у пациенток, принимавших «ВедаБиотик», может свидетельствовать о гепатопротекторном эффекте микробиоты кишечника при ее нормальном функционировании на фоне дополнительного приема пробиотиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. URL: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf (дата обращения: 19.09.2022).
2. Рак яичников / рак маточной трубы / первичный рак брюшины: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/547_2 (дата обращения: 19.09.2022).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка качества жизни, функционального состояния организма и нежелательных явлений противоопухолевой терапии на фоне приема пробиотиков показала следующее:

1. У пациенток, принимавших пробиотики, улучшается самочувствие и общее состояние, согласно оценке по шкале Карновского.
2. У пациенток, принимавших «ВедаБиотик», достоверно менее выражены такие субъективные жалобы, как одышка, боль, нарушение сна, слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея.
3. Согласно данным биохимического анализа крови, в группе, принимавшей пробиотики, достоверно ниже уровень печеночных ферментов.
4. Пробиотический препарат «ВедаБиотик» может быть рекомендован для включения в диету онкологическим пациентам, получающим противоопухолевую терапию, для улучшения ее переносимости и восстановления микробиоты толстого кишечника.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) (2020). Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 252 p. URL: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf (accessed 19.09.2022).
2. Ovarian cancer / fallopian tube cancer / primary peritoneal cancer: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. (2020). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/547_2 (accessed 19.09.2022).
3. Martin L., Birdsell L., Macdonald N. et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion

3. Martin L., Birdsell L., Macdonald N. et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index // *J. Clin. Oncol.* 2013;31(12):1539–1547. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2722.
4. Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р. Питательная поддержка в онкологии // *Онкогинекология.* 2014;1:34–45.
5. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных // *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO.* 2019;9(3s2):648–651. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-648-651.
6. Снеговой А.В., Лейдерман И.Н., Салтанов А.И., Стрельчук В.Ю. Основные принципы и технологии клинического питания в онкологии: методическое руководство для врачей. М., 2006.
7. Unsal D., Menten B., Akmansu M. et al. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study // *Am. J. Clin. Oncol.* 2006;29(2):183–188. DOI: 10.1097/01.coc.0000198745.94757.ee.
8. Луфт В.М., Луфт А.В. Нутриционная поддержка онкологических больных: возможности и противоречия // *Вестник интенсивной терапии.* 2008;2:43–50.
9. Багирова Н.С., Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы // *Злокачественные опухоли.* 2018;8(3s1):56–69. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69.
10. Войцицкий В.Е., Лебедева В.А. Пробиотическое питание с целью профилактики и лечения энтероколита, ассоциированного с противоопухолевой лучевой и химиотерапией: методические рекомендации для врачей. Новосибирск: Академиздат, 2018. 36 с.
11. Lu D., Yan J., Liu F. et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2019;28(4):701–710. DOI: 10.6133/apjcn.201912_28(4).0005.
12. Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство / под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингэма; пер. с англ., под ред. А.Д. Каприна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 432 с.
13. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Горобей А.М. и др. Роль мультисинбиотика в комплексном лечении геронтологических пациентов // *Сиб. мед. вестн.* 2020;3:50–54.
14. Маркова Е.В., Сорокин О.В., Гольдина И.А. и др. Иммуномодулирующие свойства пробиотического препарата «ВедаБиотик» при старении // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021;1:41–54. DOI: 10.31549/2542-1174-2021-1-41-54.
- is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(12):1539–1547. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2722.
4. Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Kasiya Sh.R. Nutritional support in oncology. *Gynecologic Oncology.* 2014;1:34–45. (In Russ.)
5. Sytov A.V., Leyderman I.N., Lomidze S.V., Nekhaev I.V., Khoteev A.Zh. Practical guidelines for the treatment of anorexia-cachexia syndrome in cancer patients. *Malignant Tumours: Practical Recommendations RUSSCO.* 2019;9(3s2):648–651. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-648-651. (In Russ.)
6. Snegovoy A.V., Leyderman I.N., Saltanov A.I., Strelchuk V.Yu. (2006). *Basic Principles and Technologies of Clinical Nutrition in Oncology: A Guidance for Physicians.* Moscow. (In Russ.)
7. Unsal D., Menten B., Akmansu M. et al. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. *Am. J. Clin. Oncol.* 2006;29(2):183–188. DOI: 10.1097/01.coc.0000198745.94757.ee.
8. Luft V.M., Luft A.V. Nutritional support for cancer patients: opportunities and contradictions. *Annals of Critical Care.* 2008;2:43–50. (In Russ.)
9. Bagirova N.S., Petukhova I.N., Dmitrieva N.V., Grigorievskaya Z.V. Microbiome and cancer: is there a connection? (Review). *Malignant Tumours.* 2018;8(3s1):56–69. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69. (In Russ.)
10. Voytsitskiy V.E., Lebedeva V.A. (2018). *Probiotic Nutrition for the Prevention and Treatment of Enterocolitis Associated with Antitumor Radiotherapy and Chemotherapy: Guidelines for Physicians.* Novosibirsk: Akademizdat. 36 p. (In Russ.)
11. Lu D., Yan J., Liu F. et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2019;28(4):701–710. DOI: 10.6133/apjcn.201912_28(4).0005.
12. Moorcraft S.Yu., Lee D., Cuninghame D.D. (eds.) (2019). *Clinical Problems in Oncology. A Practical Guide to Management* (A.D. Kaprin, Trans. from Engl.). Moscow: GEOTAR-Media. 432 p.
13. Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Gorobey A.M. et al. Role of multisynbiotics in the comprehensive treatment of gerontological patients. *Sibirskij Medicinskij Vestnik.* 2020;3:50–54. (In Russ.)
14. Markova E.V., Sorokin O.V., Goldina I.A. et al. Immunomodulating properties of the probiotic preparation, VedaBiotic in aging. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021;1:41–54. DOI: 10.31549/2542-1174-2021-1-41-54.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мансурова Альфия Саматовна – научный сотрудник научно-исследовательского отдела онкологии и радиотерапии Института онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешал-

ABOUT THE AUTHORS

Alfiya S. Mansurova – Researcher, Research Department of Oncology and Radiotherapy, Institute of Oncology and Neurosurgery, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4754-0384.

Vladimir E. Voytsitsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University; Deputy Chief Physician for Science, Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center; Leading Researcher, Research Department of Oncology and

кина» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4754-0384.

Войццкий Владимир Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача по научной части ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела онкологии и радиотерапии Института онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0554-2581.

Красильников Сергей Эдуардович – д-р мед. наук, профессор, директор Института онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0687-0894.

Сорокин Олег Викторович – канд. мед. наук, генеральный директор ООО «ВедаГенетика», Новосибирск, Россия.

Зинатулин Сергей Накифович – врач-консультант ООО «ВедаГенетика», Новосибирск, Россия.

Панова Анастасия Сергеевна – менеджер ООО «ВедаГенетика», Новосибирск, Россия.

Бакулин Константин Александрович – канд. мед. наук, проректор по воспитательной работе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск.

Молокеев Алексей Владимирович – д-р биол. наук, директор по науке АО «Вектор-БиАльгам», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия.

Radiotherapy, Institute of Oncology and Neurosurgery, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0554-2581.

Sergey E. Krasilnikov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Institute of Oncology and Neurosurgery, Meshalkin National Medical Research Center; Professor, Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0687-0894.

Oleg V. Sorokin – Cand. Sci. (Med.), Director General, VedaGenetika, LLC, Novosibirsk, Russia.

Sergey N. Zinatulin – Consulting Physician, VedaGenetika, LLC, Novosibirsk, Russia.

Anastasia S. Panova – Manager, VedaGenetika LLC, Novosibirsk, Russia.

Konstantin A. Bakulin – Cand. Sci. (Med.), Vice-Rector for Tutorial Work, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Alexey V. Molokeev – Dr. Sci. (Biol.), Director of Science, Vector-BiAlgam, JSC, Koltsovo, Novosibirsk, Russia

Медико-социальный портрет и клинические особенности пациенток с эндометриальными полипами

О.В. Сафронов, Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков, И.В. Сафронова, Г.Н. Мшак-Манукян

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . В настоящее время целый ряд экологических, социальных, поведенческих и медицинских факторов влияет на соматическое и репродуктивное здоровье женщин, что приводит к формированию особенностей течения различных гинекологических заболеваний, т.е. патоморфозу в клиническом (узком) смысле.

Ц е л ь . Представление медико-социального портрета и клинико-анамнестических особенностей пациенток с эндометриальными полипами (ЭП) различных морфологических типов в свете учения о патоморфозе.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Для изучения патоморфоза ЭП проведено ретроспективное исследование 393 пациенток с ЭП: 207 пациенток проходили лечение в 2016–2018 гг. (1-я группа), 186 пациенток – в 2006–2008 гг. (2-я группа).

Р е з у л ь т а т ы . У пациенток 1-й группы выявлены изменения медико-социального портрета и клинического течения заболевания: более поздний возраст манифестации атрофических и более ранний – функциональных и гиперпластических ЭП; у женщин с атрофическими ЭП чаще наблюдается гипертоническая болезнь, с функциональными ЭП – болезни органов пищеварения и анемия; пациентки с функциональными и гиперпластическими ЭП имеют меньшее количество беременностей, родов и медицинских аборт, а с атрофическими ЭП – большее число беременностей, медицинских аборт и самопроизвольных выкидышей; в анамнезе пациенток с атрофическими ЭП чаще наблюдаются полипы шейки матки, гиперплазия эндометрия, цервицит, с гиперпластическими ЭП – гиперплазия эндометрия и кисты яичников, с функциональными ЭП – цервицит и бесплодие. Статистически значимо уменьшилась частота аномальных маточных кровотечений (АМК), увеличилась встречаемость бессимптомного течения заболевания при атрофических ЭП, в то время как при гиперпластических ЭП статистически значимо возросла частота АМК в виде межменструальных кровотечений и бессимптомного течения, при функциональных ЭП – бесплодия.

З а к л ю ч е н и е . Сформировавшиеся на протяжении 10 лет изменения возраста манифестации ЭП, соматического и репродуктивного здоровья женщин с ЭП, клинических проявлений ЭП различных морфологических типов можно трактовать как патоморфоз в клиническом (узком) смысле. Эти изменения необходимо учитывать при разработке диагностических и лечебно-восстановительных технологий при данной патологии.

Ключевые слова: эндометриальный полип, внутриматочная патология, патоморфоз.

Образец цитирования: Сафронов О.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Сафронова И.В., Мшак-Манукян Г.Н. Медико-социальный портрет и клинические особенности пациенток с эндометриальными полипами // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):25-36. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-25-36

Medical and social profile and clinical features of patients with endometrial polyps

O.V. Safronov, E.A. Kazachkova, E.L. Kazachkov, I.V. Safronova, G.N. Mshak-Manukyan

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Nowadays, a wide range of environmental, social, behavioral and medical factors influence somatic and reproductive health of women, which leads to the development of specific characteristics of the course of various gynecological diseases, i.e. pathomorphosis in the clinical (narrow) sense.

Поступила в редакцию 18.05.2022
Прошла рецензирование 31.08.2022
Принята к публикации 17.09.2022

Автор, ответственный за переписку
Мшак-Манукян Гоар Норайровна: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
E-mail: gohar_m-m@mail.ru

Received 18.05.2022
Revised 31.08.2022
Accepted 17.09.2022

Corresponding author
Gohar N. Mshak-Manukyan: South Ural State Medical University, 64, Vorkovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russia.
E-mail: gohar_m-m@mail.ru

A i m . Analysis of the medical and social profile, and clinical and anamnestic specific characteristics of patients with endometrial polyps (EPs) of different morphological types in the light of the doctrine of pathomorphosis.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . To investigate the pathomorphosis of EPs, a retrospective study of 393 patients with EPs was performed: 207 women were treated in 2016–2018 (1st group), and 186 women – in 2006–2008 (2nd group).

R e s u l t s . In patients of the 1st group, changes of the medical and social profile and clinical course of the disease were revealed: a later age of manifestation of atrophic and earlier age of functional and hyperplastic EPs; in women with atrophic EPs, hypertension is more often observed, with functional EPs – disorders of the digestive system and anemia; patients with functional and hyperplastic EPs have a lower number of pregnancies, childbirths and surgical abortions, and with atrophic EPs have a greater number of pregnancies, therapeutic abortions and miscarriages; in the past medical history of patients with atrophic EPs, cervical polyps, endometrial hyperplasia, cervicitis are more often observed, with hyperplastic EPs – endometrial hyperplasia and ovarian cysts, with functional EPs – cervicitis and infertility. The incidence of abnormal uterine bleeding (AUB) decreased significantly, the incidence of asymptomatic course of the disease increased in atrophic EPs, while the incidence of AUB in the form of intermenstrual bleeding and asymptomatic course increased statistically significantly in hyperplastic EPs, and infertility – in functional EPs.

C o n c l u s i o n . Formed over a period of 10 years, the changes in the age of EPs manifestation, somatic and reproductive health of women with EPs, clinical manifestations of EPs of various morphological types can be interpreted as pathomorphosis in the clinical (narrow) sense. These changes must be taken into account when developing diagnostic, therapeutic and reconstructive treatment of this pathology.

Keywords: endometrial polyp, intrauterine pathology, pathomorphosis.

Citation example: Safronov O.V., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Safronova I.V., Mshak-Manukyan G.N. Medical and social profile and clinical features of patients with endometrial polyps. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):25-36. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-25-36

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриальные полипы (ЭП) занимают лидирующие позиции в структуре внутриматочной патологии, составляя от 7.8 до 58.8 % [1–3]. Важное значение имеют не только высокая частота их встречаемости, но и те нарушения репродуктивного здоровья, к которым они приводят: аномальные маточные кровотечения (АМК), бесплодие, хроническая тазовая боль, а также необходимость проведения внутриматочных манипуляций, повышающих травматизацию эндометрия. Кроме того, высока частота рецидивирования ЭП – 13.3–21.2 %. Возможно, это связано с тем, что только полипэктомия не может устранить факторы, способствующие возникновению ЭП [4, 5].

ЭП – образования, возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки матки, имеющие сосудистую ножку и характеризующиеся локализованной моноклональной пролиферацией стромальных элементов эндометрия с неопухолевым железистым компонентом [6]. В международной классификации опухолей женских половых органов (ВОЗ, 2020) ЭП относятся к опухолеподобным образованиям [6]. В современных руководствах выделяют 5 основных морфологических типов ЭП: функциональные, атрофические, гиперпластические, аденомиоматозные и смешанные (эндометриально-церви-

INTRODUCTION

Endometrial polyps (EPs) occupy a leading position in the structure of intrauterine pathology, ranging from 7.8 to 58.8% [1–3]. Not only the high incidence of EPs, but also the reproductive health disorders that they lead to: abnormal uterine bleeding (AUB), infertility, chronic pelvic pain, and the need for intrauterine manipulations that increase endometrial injury. In addition, the recurrence rate of EPs is high – 13.3–21.2%. Perhaps this is due to the fact that polypectomy alone cannot eliminate the factors contributing to the onset of EPs [4, 5].

EPs are formations that rise above the surface of the uterine mucosa, have the vascular pedicle and are characterized by localized monoclonal proliferation of endometrial stromal elements with a non-tumor glandular component [6]. In the WHO Classification of Female Genital Tumors (2020), EPs are classified as tumor-like lesions [6]. Modern guidelines distinguish 5 main morphological types of EPs: functional, atrophic, hyperplastic, adenomyomatous, and combined (endometrial and cervical), with atrophic, functional, and hyperplastic EP being the most common [7, 8].

The somatic and reproductive health of modern women is changing under the influence of a number of environmental, social, behavioral and medical factors [9]. This leads to a change in the clinical and morphological manifestations of gynecological dis-

кальные), при этом наиболее часто встречаются атрофические, функциональные и гиперпластические ЭП [7, 8].

Соматическое и репродуктивное здоровье современных женщин меняется под влиянием целого ряда экологических, социальных, поведенческих и медицинских факторов [9]. Это приводит к изменению клинко-морфологических проявлений гинекологических заболеваний, т.е. к патоморфозу в клиническом (узком) смысле [10]. В современной литературе представлены данные о патоморфозе воспалительных заболеваний матки и придатков, самопроизвольного аборта, пороков сердца у беременных [11–15]. Исследований ЭП с позиций учения о патоморфозе не проводилось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить медико-социальный портрет и клинко-анамнестические особенности пациенток с ЭП различных морфологических типов в свете учения о патоморфозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование, в которое вошли 393 пациентки с ЭП: 1-ю группу составили 207 женщин, получавших лечение в 2016–2018 гг., 2-ю группу – 186 женщин, лечившихся в 2006–2008 гг. Изучены данные медицинских карт пациенток, получавших медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/у), и медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у), а также протоколы прижизненных патологоанатомических исследований биопсийного (операционного) материала (форма № 014–1/у). Исследование проводили на клинческих базах кафедры акушерства и гинекологии и на кафедре патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ЮУГМУ). Научная работа одобрена этическим комитетом ЮУГМУ (протокол № 4 от 18.05.2019).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием электронных таблиц Microsoft Excel, версия 16.49. Для номинальных данных рассчитывали частоту и относительную частоту (%). При сравнении групп использовали критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Критический уровень значимости p был принят равным 0.05. Если рассчитанный критерий значимости был меньше 0.0001, указывали $p < 0.001$.

eases, i.e. to pathomorphosis in a clinical (narrow) sense [10]. The modern literature presents data on the pathomorphosis of inflammatory diseases of the uterus and adnexa, spontaneous abortion, and heart defects in pregnant women [11–15]. Studies of EPs from the standpoint of the doctrine of pathomorphosis have not been conducted.

AIM OF THE RESEARCH

To present a medical and social profile, and clinical and anamnestic characteristics of patients with EPs of various morphological types according to the doctrine of pathomorphosis.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study was performed which included 393 patients with EPs: the 1st group consisted of 207 women who received treatment in 2016–2018, the 2nd group – 186 women who were treated in 2006–2008. The data of medical records of patients who received medical care in the outpatient setting (Form No. 025/u), and medical inpatient records (Form No. 003/y), as well as reports of intravital microscopy of biopsy or surgical samples (form No. 014-1/u) were investigated. The study was carried out at the clinical facilities of the Department of Obstetrics and Gynecology, and at the V.L. Kovalenko Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the South Ural State Medical University. The scientific work was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 4 dated May 18, 2019).

Statistical data processing was performed using Microsoft Excel spreadsheets, version 16.49. For nominal data, frequency and relative frequency (%) were calculated. When comparing groups, Pearson's χ^2 test and Fisher's exact test were used. The data are presented as the median, upper and lower quartiles. The significance level p was taken equal to 0.05. If the calculated significance criterion was less than 0.0001, $p < 0.001$ was indicated.

RESULTS

Atrophic EPs were registered in 54 patients of the 1st group and 51 women of the 2nd group. The age of manifestation of atrophic EP increased statistically significantly over 10 years from 51.00 (47.06; 54.94) to 55.35 (55.01; 55.69) years ($p = 0.031$).

The level of education, nature of occupational activities, marital status of patients with atrophic EPs did not change significantly over 10 years ($p = 0.336$, $p = 0.371$, $p = 0.883$, respectively).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Атрофические ЭП зарегистрированы у 54 пациенток 1-й группы и 51 женщины 2-й группы. Возраст манифестации атрофических ЭП за 10 лет статистически значимо увеличился с 51.00 (47.06; 54.94) до 55.35 (55.01; 55.69) года ($p = 0.031$).

Уровень образования, характер трудовой деятельности, семейное положение пациенток с атрофическими ЭП в течение 10 лет статистически значимо не изменились ($p = 0.336$, $p = 0.371$, $p = 0.883$ соответственно).

Анализ структуры и частоты встречаемости соматической патологии показал, что у пациенток 1-й группы с атрофическими ЭП статистически значимо чаще, по сравнению с пациентками 2-й группы, наблюдаются гипертоническая болезнь – 21 (38.9 %) и 10 случаев (19.6 %) соответственно ($p = 0.030$), варикозное расширение вен нижних конечностей – 9 (16.7 %) и 1 случай (1.9 %) соответственно ($p = 0.010$), заболевания органов пищеварения – 17 (31.8 %) и 6 (11.1 %) случаев соответственно ($p = 0.015$), статистически значимо реже – воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей – 5 (9.3 %) и 13 (25.9 %) наблюдений соответственно ($p = 0.027$).

У современных (здесь и далее это женщины 1-й группы, 2016–2018 гг.) пациенток с атрофическими ЭП наблюдается более позднее, чем 10 лет назад, менархе – 13.63 (13.29; 13.97) и 12.82 (12.44; 13.20) года соответственно ($p = 0.002$). Средний возраст начала половой жизни за 10 лет существенно не изменился и составил 20.31 (19.56; 21.06) и 20.98 (19.46; 22.50) года соответственно ($p = 0.440$), а частота раннего сексуального дебюта статистически значимо не различалась – 3 (5.6 %) и 5 (9.8 %) наблюдений соответственно ($p = 0.412$).

Современные пациентки с атрофическими ЭП имеют большее количество беременностей – в среднем 3.46 (2.80; 4.12) у 1 женщины против 2.37 ± 0.67 (1.70; 3.04) в предыдущий период ($p = 0.02$). При этом они статистически значимо чаще, чем 10 лет назад, прибегают к хирургическому аборту – 35 (64.8 %) и 21 (41.2 %) случаев соответственно ($p = 0.015$), имеют в анамнезе самопроизвольные выкидыши – 7 (12.9 %) и 1 (1.9 %) случаев соответственно ($p = 0.034$) и статистически значимо чаще используют внутриматочную контрацепцию – 20 (37.0 %) против 8 (15.7 %) наблюдений соответственно ($p = 0.013$).

В структуре гинекологических заболеваний у пациенток с атрофическими ЭП, обследованных

Analysis of the structure and incidence of somatic pathology showed that in patients of the 1st group with atrophic EPs, hypertension was significantly more common than in the 2nd group – 21 (38.9%) and 10 (19.6%), respectively ($p = 0.030$); varicose veins of the lower extremities – 9 (16.7%) and 1 case (1.9%), respectively ($p = 0.010$); diseases of the digestive system – 17 (31.8%) and 6 (11.1%) cases, respectively ($p = 0.015$); significantly less often the inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract – 5 (9.3%) and 13 (25.9%) observations, respectively ($p = 0.027$).

In modern (hereinafter, these are women of the 1st group, 2016–2018) patients with atrophic EPs, the menarche is observed later than 10 years ago – 13.63 (13.29; 13.97) and 12.82 (12.44; 13.20) years, respectively ($p = 0.002$). The mean age at first sex over 10 years did not change significantly and amounted to 20.31 (19.56; 21.06) and 20.98 (19.46; 22.50) years, respectively ($p = 0.440$), and the rate of early sexual debut did not differ significantly – 3 (5.6%) and 5 (9.8%) observations, respectively ($p = 0.412$).

Modern patients with atrophic EP have a higher number of pregnancies – an average of 3.46 (2.80; 4.12) per 1 woman versus 2.37 ± 0.67 (1.70; 3.04) in the previous period ($p = 0.02$). At the same time, they are significantly more likely than 10 years ago to resort to a surgical abortion – 35 (64.8%) and 21 (41.2%) cases, respectively ($p = 0.015$); have a history of spontaneous miscarriages – 7 (12.9%) and 1 (1.9 %) case, respectively ($p = 0.034$), and significantly more often use intrauterine contraception – 20 (37.0 %) versus 8 (15.7 %) observations, respectively ($p = 0.013$).

In the structure of gynecological diseases in patients with atrophic EPs examined in 2016–2018, the non-inflammatory diseases of the genital organs (cervical polyps, endometrial hyperplasia, mild cervical dysplasia) are significantly more common than 10 years ago – 24 (44.4 %) and 8 (15.7%) cases, respectively ($p = 0.001$); inflammatory diseases of the cervix (cervicitis) – 28 (51.8%) and 13 (25.5%) cases, respectively ($p = 0.006$).

Attention is drawn to the multiple recurrence of atrophic EPs in modern women – 16 (29.6%) cases versus 6 (11.1%) 10 years ago ($p = 0.014$).

An analysis of clinical manifestations showed that in modern patients with atrophic EPs, AUB is observed significantly less frequently than 10 years ago – 2 (3.7%) and 13 (25.5%) cases, respectively ($p = 0.001$). In addition, there is a trend towards a 1.6-fold decrease in the number of women with postmenopausal bleeding due to atrophic EPs – from 11

в 2016–2018 гг., статистически значимо чаще, чем 10 лет назад, наблюдаются невоспалительные заболевания половых органов (полипы шейки матки, гиперплазия эндометрия, слабо-выраженная дисплазия шейки матки) – 24 (44.4 %) и 8 (15.7 %) случаев соответственно ($p = 0.001$), воспалительные заболевания шейки матки (цервицит) – 28 (51.8 %) и 13 (25.5 %) случаев соответственно ($p = 0.006$).

Обращает на себя внимание многократное рецидивирование атрофических ЭП у современных женщин – 16 (29.6 %) случаев против 6 (11.1 %) 10 лет назад ($p = 0.014$).

Анализ клинических проявлений показал, что у современных пациенток с атрофическими ЭП АМК наблюдаются статистически значимо реже, чем 10 лет назад – 2 (3.7 %) и 13 (25.5 %) случаев соответственно ($p = 0.001$). Кроме того, имеется тенденция к уменьшению в 1.6 раза количества женщин с постменопаузальными кровотечениями, обусловленными атрофическими ЭП – с 11 (21.6 %) случаев во 2-й группе до 7 (12.9 %) случаев в 1-й группе ($p = 0.242$), статистически значимо возросло число женщин, не имеющих клинических проявлений заболевания – с 27 (52.9 %) случаев во 2-й группе до 44 (81.5 %) наблюдений в 1-й группе ($p = 0.002$).

Гиперпластические ЭП наблюдались у 51 пациентки 1-й группы и 49 женщин 2-й группы. Проведенный анализ показал, что возраст манифестации ЭП этого типа в 1-й группе статистически значимо уменьшился – с 44.39 (42.05; 46.72) года во 2-й группе до 36.10 (34.01; 38.18) года в 1-й группе ($p < 0.001$). У большинства современных женщин гиперпластические ЭП диагностируются в возрасте до 45 лет – 45 (88.2 %) случаев, в то время как 10 лет назад – только у 22 (44.9 %) ($p < 0.001$).

Современные пациентки с гиперпластическими ЭП статистически значимо чаще имеют высшее образование – 41 (80.4 %) против 23 (46.9 %) в предыдущие годы ($p < 0.001$), состоят в зарегистрированном браке – 40 (78.4 %) против 25 (51.0 %) случаев соответственно ($p = 0.004$).

Структура и частота встречаемости соматической патологии у пациенток с гиперпластическими ЭП в группах существенно не различается, однако у современных женщин наблюдается тенденция к уменьшению частоты встречаемости гипертонической болезни и хронического тонзиллита, к увеличению – болезней органов пищеварения, щитовидной железы, хронических болезней нижних дыхательных путей, мочевыделительной системы и анемии (табл. 1).

(21.6%) cases in the 2nd group to 7 (12.9%) cases in the 1st group ($p = 0.242$); the number of women without clinical manifestations of the disease increased significantly – from 27 (52.9%) cases in 2nd group to 44 (81.5%) cases in the 1st group ($p = 0.002$).

Hyperplastic EP was observed in 51 patients of the 1st group and 49 women of the 2nd group. The analysis showed that the age of manifestation of EPs of this type in the 1st group decreased significantly, from 44.39 (42.05; 46.72) years in the 2nd group to 36.10 (34.01; 38.18) years in the 1st group ($p < 0.001$). In the majority of modern women, hyperplastic EPs are diagnosed before the age of 45 years – 45 (88.2%) cases, while 10 years ago they made up only 22 (44.9%) ($p < 0.001$).

Modern female patients with hyperplastic EP are significantly more likely to have a higher education – 41 (80.4%) versus 23 (46.9%) in previous years ($p < 0.001$), and are in a legal marriage – 40 (78.4%) versus 25 (51.0%) cases, respectively ($p = 0.004$).

The structure and incidence of somatic pathology in patients with hyperplastic EPs in groups does not differ significantly, however, in modern women there is a tendency to a reduced incidence of hypertension and chronic tonsillitis, and to an increased rate of diseases of the digestive system, thyroid gland, chronic diseases of the lower respiratory tract, urinary system, and anemia (Table 1).

The average age of menarche in patients with hyperplastic EPs did not change significantly over 10 years – 13.20 (12.86; 13.54) and 13.16 (12.76; 13.56) years in the 1st and 2nd groups, respectively, and the age of first sex decreased significantly – from 21.80 (20.75; 22.85) years to 16 (15.79; 17.47) years ($p = 0.002$).

Modern patients with hyperplastic EPs have a past history of a significantly lower number of pregnancies – 1.62 (1.00; 2.24) per 1 patient versus 4.26 (3.45; 5.07) in the previous period ($p < 0.001$), while almost every second woman notes the absence of pregnancies and childbirth in general ($p < 0.001$), and 68.6% do not have surgical abortions ($p < 0.001$).

As a method of contraception, most modern patients with hyperplastic EP use the barrier method. Over 10 years, the number of women using condoms increased significantly from 18 (36.7%) to 30 (58.8%) ($p = 0.027$). In addition, there was a significant increase in the frequency of using combined hormonal contraceptives – 12 (23.5%) versus 2 (4.1%) ($p = 0.005$).

In modern patients with hyperplastic EPs, a history of endometrial hyperplasia is significantly more

Таблица 1. Коморбидная соматическая патология у пациенток с гиперпластическими ЭП
Table 1. Comorbid pathology in patients with hyperplastic EPs

Вид патологии (код МКБ-10) Pathology (ICD-10 code)	1-я группа 1st group (2016–2018) n = 51		2-я группа 2nd group (2006–2008) n = 49		p
	абс. число abs.	%	абс. число abs.	%	
Гипертоническая болезнь (I10–I15) Hypertensive heart disease (I10–I15)	1	1.9	5	10.2	0.083
Грипп и пневмония (J18), хронический тонзиллит (J35.0) Flu and pneumonia (J18), chronic tonsillitis (J35.0)	1	1.9	5	10.2	0.083
Хронические болезни нижних дыхательных путей (J41, J44, J45) Chronic diseases of the lower respiratory tract (J41, J44, J45)	3	5.9	1	2.0	0.327
Болезни органов пищеварения (K25, K26, K29, K52.2) Diseases of the digestive system (K25, K26, K29, K52.2)	9	17.6	5	10.2	0.283
Болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы (K81.1, K85, K80.0) Disorders of the gallbladder, biliary tract and pancreas (K81.1, K85, K80.0)	6	11.8	3	6.1	0.324
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (N11) Chronic tubule-interstitial nephritis (N11)	3	5.9	1	2.0	0.327
Мочекаменная болезнь (N20.0) Calculus of kidney (N20.0)	0	0.0	1	2.0	0.305
Другие болезни мочевыделительной системы (N30.0) Other disorders of the urinary system (N30.0)	4	7.8	1	2.0	0.183
Ожирение (E66.0) Obesity (E66.0)	1	1.9	0	0.00	0.325
Сахарный диабет II типа (E11) Type 2 diabetes mellitus (E11)	1	1.9	0	0.00	0.325
Болезни щитовидной железы (E04.0, E06.3, E04.2, E02) Disorders of the thyroid gland (E04.0, E06.3, E04.2, E02)	4	7.8	2	4.1	0.428
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50–D53) Diseases of the blood, blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism (D50–D53)	6	11.8	1	2.0	0.057

Средний возраст менархе у пациенток с гиперпластическими ЭП за 10 лет существенно не изменился – 13.20 (12.86; 13.54) и 13.16 (12.76; 13.56) года в 1-й и 2-й группах соответственно, а возраст начала половой жизни статистически значимо уменьшился – с 21.80 (20.75; 22.85) года до 16 (15.79; 17.47) лет ($p = 0.002$).

Современные пациентки с гиперпластическими ЭП имеют в анамнезе статистически значимо меньшее количество беременностей – 1.62 (1.00; 2.24) у 1 пациентки против 4.26 (3.45; 5.07) в предыдущий период ($p < 0.001$), при этом практически каждая вторая отмечает отсутствие беременностей и родов вообще ($p < 0.001$), а 68.6 % не имеют хирургических абортов ($p < 0.001$).

В качестве метода контрацепции большинство современных пациенток с гиперпластическими ЭП используют барьерный метод. За 10 лет количество женщин, применяющих презер-

common – 25 (49.0%) versus 13 (26.5%) in the previous period ($p = 0.020$); ovarian cysts – 7 (13.7%) versus 0 (0.00%), respectively ($p = 0.007$). There is a moderate (1.5 times) increase in the incidence of intrauterine manipulations, including due to the recurrence of hyperplastic EPs, although the rate of relapses of these EPs has not changed significantly over 10 years: 10 (19.6%) in modern women and 7 (14.2%) in the previous period ($p = 0.451$).

An analysis of the clinical manifestations of hyperplastic EPs showed that in the cohort of modern patients, the AUB proceeding as an intermenstrual bleeding (IMB) is significantly more common – 11 (40.7%) versus 5 (16.1%) observations in the previous period ($p = 0.036$), as well as the significantly increased number of asymptomatic patients – from 8 (16.3%) cases to 18 (35.3%) cases ($p = 0.031$). EPs in these women were detected during ultrasound of the pelvic organs.

вативы, статистически значимо увеличилось с 18 (36.7 %) до 30 (58.8 %) ($p = 0.027$). Кроме того, отмечено статистически значимое увеличение частоты использования комбинированных гормональных контрацептивов – 12 (23.5 %) против 2 (4.1 %) ($p = 0.005$).

У современных пациенток с гиперпластическими ЭП статистически значимо чаще встречаются в анамнезе гиперплазия эндометрия – 25 (49.0 %) против 13 (26.5 %) в предыдущий период ($p = 0.020$), кисты яичников – 7 (13.7 %) против 0 (0.00 %) соответственно ($p = 0.007$). Отмечается некоторое (в 1.5 раза) увеличение частоты внутриматочных манипуляций, в том числе за счет рецидивирования гиперпластических ЭП, хотя частота рецидивов этих ЭП за 10 лет существенно не изменилась: 10 (19.6 %) у современных женщин и 7 (14.2 %) – в предыдущий период ($p = 0.451$).

Анализ клинических проявлений гиперпластических ЭП показал, что в когорте современных пациенток статистически значимо чаще наблюдаются АМК по типу межменструальных кровотечений (ММК) – 11 (40.7 %) против 5 (16.1 %) наблюдений в предыдущий период ($p = 0.036$), а также статистически значимо увеличилось количество пациенток с бессимптомным течением заболевания – с 8 (16.3 %) до 18 (35.3 %) случаев ($p = 0.031$). ЭП у этих женщин были выявлены при проведении ультразвукового исследования органов малого таза.

Функциональные ЭП наблюдались у 102 пациенток 1-й группы и 86 женщин 2-й группы. Возраст манифестации ЭП функционального типа в 1-й группе статистически значимо уменьшился и составил 36.03 (34.57; 37.49) года, против 47.92 (45.88; 49.96) года во 2-й группе ($p < 0.001$).

Уровень образования женщин с функциональными ЭП за 10 лет существенно не изменился и характеризовался преобладанием пациенток с высшим образованием – 83 (81.4 %) против 65 (75.6 %) ($p = 0.334$). Большинство пациенток как в 2016–2018 гг., так и в 2006–2008 гг. заняты умственным трудом – 80 (78.4 %) и 57 (66.3 %) соответственно ($p = 0.062$). Статистически значимо большее число современных женщин состоят в зарегистрированном браке – 77 (75.5 %) против 51 (59.3 %) соответственно ($p = 0.018$).

У современных пациенток с функциональными ЭП наблюдается статистически значимое уменьшение частоты встречаемости гипертонической болезни – с 25 (29.1 %) во 2-й группе до 3 (2.9 %) случаев в 1-й группе ($p < 0.001$) соответ-

Functional EPs were found in 102 patients of the 1st group and 86 women of the 2nd group. The age of manifestation of the functional type EPs in the 1st group significantly decreased and averaged 36.03 (34.57; 37.49) years versus 47.92 (45.88; 49.96) years in the 2nd group ($p < 0.001$).

The level of education in women with functional EP did not change significantly over 10 years, and was characterized by the predominance of patients with a higher education – 83 (81.4%) versus 65 (75.6%) ($p = 0.334$). Most of the patients, both in 2016–2018 and in 2006–2008, were engaged in knowledge work – 80 (78.4%) and 57 (66.3%), respectively ($p = 0.062$). A significantly greater number of modern women are in a legal marriage – 77 (75.5%) versus 51 (59.3%), respectively ($p = 0.018$).

In modern patients with functional EPs, there is a significant decrease in the incidence of hypertension – from 25 (29.1%) cases in the 2nd group to 3 (2.9%) cases in the 1st group ($p < 0.001$), respectively; chronic tonsillitis – from 23 (26.7%) to 8 (7.8%) observations ($p < 0.001$), respectively; an increase in the incidence of diseases of the digestive system – from 10 (11.6%) to 23 (22.6%) ($p = 0.049$) cases, respectively; anemia – from 5 (5.8%) to 15 (14.7%) cases, respectively ($p = 0.049$).

For 10 years, the age of menarche in patients with functional EPs did not change significantly and amounted to 13.35 (13.05; 13.65) and 13.41 (12.98; 13.84) years in the 1st and 2nd groups, respectively ($p = 1.185$). The age of first sex increased significantly from 17.48 (16.52; 18.44) to 18.90 (18.36; 19.44) years ($p = 0.011$), while extramarital sexual debut before the age of 18 is significantly more often observed in modern women: 29 (28.4%) versus 10 (11.6%) observations ($p = 0.005$).

At the same time, patients with functional EP of the 1st group have a significantly lower number of pregnancies in comparison with the previous period – 1.67 (1.22; 2.12) per 1 woman versus 3.81 (3.10; 4.52), respectively ($p < 0.001$); no pregnancy in their personal history – 37 (36.3%) versus 4 (4.57%), respectively ($p < 0.001$), as well as childbirth – 50 (49.0) and 9 (10.5%) ($p < 0.001$), and surgical abortions – 71 (69.6%) versus 22 (25.6%), respectively ($p < 0.001$).

Modern women with functional EPs are significantly more likely to use combined hormonal contraceptives – 35 (34.3%) versus 4 (4.7%) in previous years ($p < 0.001$), barrier contraception – 60 (58.8%) and 37 (43.0%) ($p = 0.031$), respectively.

In the structure of gynecological diseases in patients with functional EPs in the 1st group, the inflammatory diseases of the cervix are observed sig-

ственно, хронического тонзиллита – с 23 (26.7 %) до 8 (7.8 %) наблюдений ($p < 0.001$) соответственно; увеличение частоты встречаемости болезней органов пищеварения – с 10 (11.6 %) до 23 (22.6 %) ($p = 0.049$) случаев соответственно, анемии – с 5 (5.8 %) до 15 (14.7 %) случаев соответственно ($p = 0.049$).

За 10 лет возраст менархе у пациенток с функциональными ЭП существенно не изменился и составил 13.35 (13.05; 13.65) и 13.41 (12.98; 13.84) года в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 1.185$). Статистически значимо увеличился возраст начала половой жизни – с 17.48 (16.52; 18.44) до 18.90 (18.36; 19.44) года ($p = 0.011$), при этом сексуальный дебют вне брака в возрасте до 18 лет статистически значимо чаще наблюдается у современных женщин: 29 (28.4 %) против 10 (11.6 %) наблюдений ($p = 0.005$).

В то же время у пациенток с функциональными ЭП 1-й группы отмечается статистически значимо меньшее количество беременностей в сравнении с предыдущим периодом – 1.67 (1.22; 2.12) на 1 женщину против 3.81 (3.10; 4.52) соответственно ($p < 0.001$); не имеют беременностей – 37 (36.3 %) против 4 (4.57 %) соответственно ($p < 0.001$), а также родов – 50 (49.0) и 9 (10.5 %) ($p < 0.001$), медицинских аборт – 71 (69.6 %) против 22 (25.6 %) соответственно ($p < 0.001$).

Современные женщины с функциональными ЭП статистически значимо чаще используют комбинированные гормональные контрацептивы – 35 (34.3 %) против 4 (4.7 %) в прошлые годы ($p < 0.001$), барьерный метод контрацепции – 60 (58.8 %) и 37 (43.0 %) ($p = 0.031$) соответственно.

В структуре гинекологических заболеваний у пациенток с функциональными ЭП 1-й группы статистически значимо чаще, чем во 2-й группе, наблюдаются воспалительные болезни шейки матки – 41 (40.2 %) и 13 (15.1 %) случаев соответственно ($p < 0.001$), а также бесплодие в анамнезе – 32 (31.4 %) и 4 (4.7 %) наблюдения соответственно ($p < 0.001$).

Наиболее часто встречающимся клиническим проявлением функциональных ЭП являются АМК. Они наблюдаются у каждой второй пациентки и в 1-й и во 2-й группе. У пациенток 1-й группы статистически значимо чаще отмечаются АМК по типу ММК – 31 (57.4 %) случаев против 14 (34.2 %) во 2-й группе ($p = 0.025$). Зарегистрировано статистически значимое увеличение частоты бесплодия у современных женщин с функциональными ЭП: 15 (14.7 %) случаев про-

nificantly more often as compared to the 2nd group – 41 (40.2%) and 13 (15.1%) cases, respectively ($p < 0.001$), as well as the history of infertility – 32 (31.4%) and 4 (4.7%) observations, respectively ($p < 0.001$).

The most common clinical manifestation of functional EPs is AUB. They are observed in every second patient in both the 1st and 2nd groups. In patients of the 1st group, the AUB of the IMB type is significantly more common – 31 (57.4%) cases versus 14 (34.2%) in the 2nd group ($p = 0.025$). A significant increase in the incidence of infertility in modern women with functional EP was registered: 15 (14.7%) cases versus 3 (3.5%) in the previous period ($p = 0.009$). The number of patients with asymptomatic course of the disease did not differ significantly – 32 (31.4%) and 36 (41.9%) ($p = 0.136$).

DISCUSSION

Our study revealed statistically significant differences in the medical and social profile and characteristics of the clinical course of the disease in patients with EPs in the 2016–2018 and 2006–2008 cohorts which are often multidirectional depending on the morphological type of EPs. Thus, over 10 years there was a statistically significant increase in the age of manifestation of atrophic type of EPs and a decrease in the age of manifestation of hyperplastic and functional types of EPs. Most patients (90.7%) with atrophic EPs are in the period of menopausal transition and postmenopause, and 88.2% of women with hyperplastic EPs and 60.9% with functional EPs are of reproductive age, which does not contradict the literature data [2, 16].

Modern patients with EPs have a significantly higher level of education and more often are married legally.

The somatic health of patients with atrophic and functional EPs has changed significantly. Among modern women with atrophic EPs, the number of patients with hypertension, varicose veins of the lower extremities, disorders of the digestive system has significantly increased; as for functional EPs, we observe a statistically significant increase in the incidence of disorders of the digestive system and anemia. The results of our study are consistent with the literature data on the high incidence of somatic comorbidity in patients with EPs [2, 16]. The change in the incidence of a number of somatic diseases can be explained by the change in the age of EP manifestation over the past 10 years. There were no significant changes in the structure and incidence of somatic diseases in patients with hyperplastic EPs.

тив 3 (3.5 %) в предыдущий период ($p = 0.009$). Число пациенток с бессимптомным течением заболевания существенно не различается – 32 (31.4 %) и 36 (41.9 %) ($p = 0.136$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование выявило статистически значимые отличия медико-социального портрета и особенностей клинического течения заболевания у пациенток с ЭП когорты 2016–2018 гг. и 2006–2008 гг., которые носят зачастую разнонаправленный характер в зависимости от морфологического типа ЭП. Так, за 10 лет произошло статистически значимое увеличение возраста манифестации ЭП атрофического типа и снижение возраста манифестации ЭП гиперпластического и функционального типов. Большая часть (90.7 %) пациенток с атрофическими ЭП находится в периоде менопаузального перехода и постменопаузе, а 88.2 % женщин с гиперпластическими ЭП и 60.9 % с функциональными ЭП – в репродуктивном возрасте, что не противоречит данным литературы [2, 16].

Современные пациентки с ЭП имеют статистически значимо более высокий уровень образования и чаще состоят в зарегистрированном браке.

Существенно изменилось соматическое здоровье пациенток с атрофическими и функциональными ЭП. Среди современных женщин с атрофическими ЭП статистически значимо увеличилось количество пациенток с гипертонической болезнью, варикозным расширением вен нижних конечностей, заболеваниями органов пищеварения; при функциональных ЭП мы наблюдаем статистически значимое увеличение частоты встречаемости болезней органов пищеварения и анемии. Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы о высокой частоте коморбидных соматических заболеваний у пациенток с ЭП [2, 16]. Изменение частоты встречаемости ряда соматических болезней можно объяснить изменением возраста манифестации ЭП за прошедшие 10 лет. Существенных изменений в структуре и частоте соматических заболеваний у пациенток с гиперпластическими ЭП не произошло.

Изменения репродуктивного анамнеза пациенток с ЭП характеризуются статистически значимо более поздним менархе у современных женщин с атрофическими ЭП, меньшим возрастом коитархе у современных пациенток с гиперпластическими ЭП и большим – у женщин с функциональными ЭП. Современные женщины

The changes in the reproductive history of patients with EPs are characterized by a significantly later menarche in modern women with atrophic EPs, an earlier age of coitarche in modern patients with hyperplastic EPs and a later age in women with functional EPs. Modern women with functional and hyperplastic EPs have a history of a significantly lower number of pregnancies, childbirth and therapeutic abortions, and patients with atrophic EPs have a greater number of pregnancies, therapeutic abortions and spontaneous miscarriages.

The contraceptive preferences of patients with EPs have changed. Modern women with atrophic EPs are significantly more likely to use intrauterine contraception, and those with hyperplastic and functional EPs use combined hormonal contraceptives.

The incidence of comorbid gynecological diseases has changed: in the cohort of modern patients with atrophic EPs, cervical polyps, endometrial hyperplasia, cervicitis, and mild cervical dysplasia are significantly more common; in women with hyperplastic EPs – endometrial hyperplasia and ovarian cysts, and in patients with functional EPs – cervicitis and infertility. In a history of modern women with atrophic EPs, the intrauterine interventions are significantly more common due to intrauterine pathology, including the recurrence of EPs. It should be noted that repeated recurrence of atrophic EPs is observed in the 1st group (2016–2018) statistically significantly more often than 10 years ago.

Data on the clinical picture of EPs of various morphological types presented in the literature are scarce. A number of authors note that atrophic, hyperplastic and functional polyps manifest by such types of AUB as heavy menstrual bleeding, intermenstrual bleeding and postmenopausal bleeding in 42.3, 51.6 and 19.5% of cases, respectively. The asymptomatic course of the disease is observed in 7.7% of women with atrophic and in 30.9% of women with functional EPs, while the infertility is observed in 7.7% of patients with atrophic, in 19.4% of patients with hyperplastic, and in 46.0% – with functional EPs [2, 16]. According to our data, AUB in patients with atrophic EPs of the 1st group (2016–2018) is observed significantly less frequently (3.7%) than 10 years ago, and in a significantly larger number of women with hyperplastic and functional EPs, the disease manifests itself as an AUB of IMB type – in 40.7 and 57.4% of cases, respectively. Over 10 years, the number of women with postmenopausal bleeding caused by all types of EPs has decreased, while in the cohort of modern patients with atrophic and hyperplastic EPs, the

с функциональными и гиперпластическими ЭП имеют в анамнезе статистически значимо меньшее количество беременностей, родов и медицинских аборт, а пациентки с атрофическими ЭП – большее число беременностей, медицинских аборт и самопроизвольных выкидышей.

Изменились контрацептивные предпочтения пациенток с ЭП. Современные женщины с ЭП атрофического типа статистически значимо чаще используют внутриматочную контрацепцию, а с гиперпластическими и функциональными ЭП – комбинированные гормональные контрацептивы.

Изменилась частота встречаемости коморбидных гинекологических заболеваний: в когорте современных пациенток с атрофическими ЭП статистически значимо чаще наблюдаются полипы шейки матки, гиперплазия эндометрия, цервицит и слабовыраженная дисплазия шейки матки; у женщин с гиперпластическими ЭП – гиперплазия эндометрия и кисты яичников, а у пациенток с функциональными ЭП – цервицит и бесплодие. В анамнезе современных женщин с атрофическими ЭП статистически значимо чаще наблюдаются внутриматочные вмешательства в связи с внутриматочной патологией, в том числе по причине рецидивирования ЭП. Следует отметить, что неоднократное рецидивирование атрофических ЭП отмечается в 1-й группе (2016–2018 гг.) статистически значимо чаще, чем 10 лет назад.

Данные о клинической картине ЭП различных морфологических типов, представленные в литературе, немногочисленны. Ряд авторов отмечает, что атрофические, гиперпластические и функциональные полипы манифестируют как АМК по типу обильных менструальных кровотечений, межменструальных кровотечений и кровотечений в постменопаузе в 42.3, 51.6 и 19.5 % случаев соответственно. Бессимптомное течение заболевания наблюдается у 7.7 % женщин с атрофическими и у 30.9 % – с функциональными ЭП, а бесплодие – у 7.7 % пациенток с атрофическим, у 19.4 % – с гиперпластическими и у 46.0 % – с функциональными ЭП [2, 16]. По нашим данным АМК у пациенток с атрофическими ЭП 1-й группы (2016–2018 гг.) наблюдаются статистически значимо реже (3.7 %), чем 10 лет назад, а у

number of women with asymptomatic course of the disease has significantly increased, and in patients with functional EPs, the incidence of infertility has significantly increased.

CONCLUSION

Formed over 10 years, the changes in the age of manifestation of EPs, somatic and reproductive health of women with EPs, clinical manifestations of EPs of various morphological types can be interpreted as pathomorphosis in the clinical (narrow) sense. These changes must be taken into account when developing diagnostic, therapeutic and reconstructive treatment of this pathology.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

статистически значимо большего количества женщин с гиперпластическими и функциональными ЭП заболевание проявляется как АМК по типу ММК – в 40.7 и 57.4 % случаев соответственно. За 10 лет уменьшилось число женщин с постменопаузальными кровотечениями, обусловленными всеми видами ЭП, в то же время в когорте современных пациенток с атрофическим и гиперпластическими ЭП статистически значимо увеличилось количество женщин с бессимптомным течением заболевания, а у пациенток с функциональными ЭП статистически значимо выросла частота бесплодия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сформировавшиеся на протяжении 10 лет изменения возраста манифестации ЭП, соматического и репродуктивного здоровья женщин с ЭП, клинических проявлений ЭП различных морфологических типов можно трактовать как патоморфоз в клиническом (узком) смысле. Эти изменения необходимо учитывать при разработке диагностических и лечебно-восстановительных технологий при данной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды // Акушерство и гинекология. 2018;8:129-135. DOI: 10.18565/aig.2018.8.129-134.

REFERENCES

1. Chernukha G.E., Asaturova A.V., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. Endometrial lesion's pattern in different age groups. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;8:129-135. DOI: 10.18565/aig.2018.8.129-134. (In Russ.)

2. Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Рогозина А.А. Клинико-морфологическая характеристика эндометриальных полипов различных морфологических типов // Уральский медицинский журнал. 2019;173(5):81-86. DOI: 10.25694/URMJ.2019.05.22.
3. Tanos V., Berry K.E., Seikkula J. et al. The management of polyps in female reproductive organs // Int. J. Surg. 2017;43:7-16. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.05.012.
4. Paradisi R., Rossi S., Scifo M.C. et al. Recurrence of endometrial polyps // Gynecol. Obstet. Invest. 2014;78(1):26-32. DOI: 10.1159/000362646.
5. Yang J.-H., Chen C.-D., Chen S.-U., Yang Y.-S., Chen M.-J. Factors influencing the recurrence potential of benign endometrial polyps after hysteroscopic polypectomy // PLoS One. 2015;10(12):e0144857. DOI: 10.1371/journal.pone.0144857.
6. WHO Classification of Tumours 5th ed. Female Genital Tumours. Lyon: IARC Publications, 2020.
7. Malpica A., Euscher E.D. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.
8. Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Рогозина А.А. и др. Соотношение гистологических вариантов полипов эндометрия на операционном и биопсийном материале в возрастном аспекте с учетом новой международной классификации // Уральский медицинский журнал. 2018;2(157):12-15.
9. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия, v. 2.0. М.: StatusPraesens, 2017. 872 с.
10. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Д. Учение Я.Л. Раппопорта о патоморфозе: прошлое и настоящее // Архив патологии. 2013;(4): 62-66.
11. Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Воробьев И.В. Проявления патоморфоза у беременных женщин с пороками сердца // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017;13(2):233-238.
12. Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Воробьев И.В., Воропаева Е.Е. Беременность и пороки сердца: патоморфоз, клинические аспекты, морфология плаценты: монография. Челябинск: Титул, 2018.
13. Медведев Б.И., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. Воспалительные заболевания матки и придатков в свете учения о патоморфозе // Акушерство и гинекология. 2001;5:39-42.
14. Воропаева Е.Е. Самопроизвольный аборт в аспекте учения о патоморфозе // Уральский медицинский журнал. 2011;1(79):95-100.
15. Медведев Б.И., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при самопроизвольном аборте // Акушерство и гинекология. 2012;4/2:97-102.
16. Воропаева Е.Е., Рогозина А.А., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Клинические, гистологические и иммуногистохимические особенности эндометриальных полипов различных морфологических типов // Южно-Уральский медицинский журнал. 2019;1:5-13.
2. Kazachkov E.L., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Rogozina A.A. Clinical and morphological characteristics of endometrial polyps of different morphological types. *Ural Medical Journal*. 2019;173(5):81-86. DOI: 10.25694/URMJ.2019.05.22. (In Russ.)
3. Tanos V., Berry K.E., Seikkula J. et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int. J. Surg.* 2017;43:7-16. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.05.012.
4. Paradisi R., Rossi S., Scifo M.C. et al. Recurrence of endometrial polyps. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2014;78(1):26-32. DOI: 10.1159/000362646.
5. Yang J.-H., Chen C.-D., Chen S.-U., Yang Y.-S., Chen M.-J. Factors influencing the recurrence potential of benign endometrial polyps after hysteroscopic polypectomy. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144857. DOI: 10.1371/journal.pone.0144857.
6. WHO Classification of Tumours 5th ed. Female Genital Tumours (2020). Lyon: IARC Publications.
7. Malpica A., Euscher E.D. (2015). *Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus*. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer.
8. Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., Rogozina A.A. et al. Correlation between histological variants of endometrial polyps in the biopsy and surgical materials in the aspect of age in view the new international classification. *Ural Medical Journal*. 2018;2(157):12-15. (In Russ.)
9. Radzinskiy V.E. (2017). *Obstetric Aggression*, v. 2.0. Moscow: StatusPraesens. 872 p. (In Russ.)
10. Lushnikov E.F., Abrosimov A.D. Ya.L. Rapoport's pathomorphosis study: the past and the present. *Arkhiv Patologii*. 2013;(4):62-66. (In Russ.)
11. Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Vorobiev I.V. Manifestations of pathomorphosis at pregnant women with heart diseases. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017;13(2):233-238. (In Russ.)
12. Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Vorobiev I.V., Voropaeva E.E. (2018). *Pregnancy and Heart Disease: Pathomorphosis, Clinical Aspects, Morphology of the Placenta: monograph*. Chelyabinsk. (In Russ.)
13. Medvedev B.I., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L. Inflammatory diseases of the uterus and appendages in the context of the doctrine of pathomorphosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2001;5:39-42. (In Russ.)
14. Voropaeva E.E. Spontaneous abortion in aspect of the doctrine about pathomorphosis. *Ural Medical Journal*. 2011;1(79):95-100. (In Russ.)
15. Medvedev B.I., Voropayeva E.E., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A. Extragenital diseases and the social status of women with spontaneous abortion. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;4/2:97-102. (In Russ.)
16. Voropaeva E.E., Rogozina A.A., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A. Clinical, histological and immunohistochemical features of endometrial polyps of various morphological types. *South Ural Medical Journal*. 2019;1:5-13. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сафронов Олег Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ

ABOUT THE AUTHORS

Oleg V. Safronov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6843-0937.

ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0001-6843-0937.

Казачкова Элла Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-1672-7058.

Казачков Евгений Леонидович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-4512-3421.

Сафронова Ирина Владимировна – канд. техн. наук, доцент кафедры математики, медицинской информатики и статистики, физики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0003-3604-9319.

Мшак-Манукян Гоар Норайровна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0001-5526-0799.

Ella A. Kazachkova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1672-7058.

Evgeny L. Kazachkov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, V.L. Kovalenko Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4512-3421.

Irina V. Safronova – Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Department of Mathematics, Medical Informatics and Statistics, Physics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3604-9319.

Gohar N. Mshak-Manukyan – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0001-5526-0799.

Ишемическая болезнь сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. Клинические особенности. Соотношение паспортного и биологического возраста

Д.А. Яхонтов¹, Ю.О. Останина¹, А.П. Лыков²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста. Значительную часть пациентов со стабильной стенокардией составляют пациенты с пограничными (40–70 %) стенозами коронарных артерий.

Ц е л ь . Изучить факторы кардиоваскулярного риска и провести сравнительную оценку клинко-ангиографической картины и жесткости сосудистой стенки у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от соотношения биологического и паспортного возраста, а также определить уровень стойких метаболитов оксида азота (NO) – нитритов (NO₂).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Обследовано 40 больных стабильной стенокардией 1–3-го функционального класса (36 – мужчины) в возрасте 33–68 лет с пограничными стенозами коронарных артерий. Исходя из значений коэффициента «паспортный возраст/биологический возраст» (К), больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты с биологическим возрастом, превышающим паспортный ($K < 1.0$ [0.53; 0.98]), во 2-ю – с биологическим возрастом, равным или уступающим паспортному ($K \geq 1.0$ [1.1; 1.5], $p < 0.01$).

Р е з у л ь т а т ы . Больные стабильной стенокардией с пограничными стенозами коронарных артерий представляют собой достаточно серьезную группу лиц в плане прогноза. Пациенты с повышенным сосудистым возрастом отличаются неблагоприятным течением заболевания и менее благоприятным кардиометаболическим профилем по сравнению с пациентами, у которых биологический возраст соответствовал паспортному. В то же время уровень стойких метаболитов оксида азота (NO) – нитритов (NO₂) в плазме не зависел от биологического возраста пациентов.

З а к л ю ч е н и е . Изучение сосудистого возраста и уровня стойких метаболитов оксида азота (NO) – нитритов (NO₂) у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий представляет большой интерес и требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пограничные стенозы коронарных артерий, паспортный возраст, биологический возраст, оксид азота.

Образец цитирования: Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Лыков А.П. Ишемическая болезнь сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. Клинические особенности. Соотношение паспортного и биологического возраста // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):37-47. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-37-47

Coronary artery disease with intermediate coronary artery stenosis. Clinical peculiarities. The chronological age and biological age ratio

D.A. Yakhontov¹, Yu.O. Ostanina¹, A.P. Lykov²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Coronary artery disease (CAD) remains the main cause of disability and mortality among working-age people. A significant part of stable angina patients are patients with intermediate (40–70%) coronary artery stenosis.

Поступила в редакцию 02.07.2022
Прошла рецензирование 13.07.2022
Принята к публикации 02.08.2022

Автор, ответственный за переписку
Останина Юлия Олеговна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: julia679@yandex.ru

Received 02.07.2022
Revised 13.07.2022
Accepted 02.08.2022

Corresponding author
Yulia O. Ostanina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: julia679@yandex.ru

A i m . To study cardiovascular risk factors and make a comparative assessment of the clinical angiographic picture and vascular stiffness in stable angina patients with intermediate coronary artery stenosis, depending on the chronological age / biological age ratio, as well as to determine the level of long-term metabolites of nitric oxide (NO) – nitrites (NO₂) .
M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . 40 stable angina class I–III patients (36 men) aged 33–68 years with intermediate coronary artery stenosis were examined. Depending on the values of the chronological age / biological age coefficient (K), the patients were divided into two groups. The 1st group included patients with a biological age exceeding the passport age ($K < 1.0$ [0.53; 0.98]), the 2nd group included patients with a biological age equal or inferior to the chronological age ($K \geq 1.0$ [1.1; 1.5], $p < 0.01$).

R e s u l t s . Stable angina patients with intermediate coronary artery stenosis represent a rather challenging group of people in terms of prognosis. Patients with increased biological age are characterized by an unfavorable course of the disease and a less favorable cardiometabolic profile compared to patients whose biological age corresponded to the chronological one. At the same time, the level of long-term metabolites of nitric oxide (NO) – nitrites (NO₂) in plasma did not depend on the biological age of patients.

C o n c l u s i o n . The study of the biological age and level of long-term metabolites of nitric oxide (NO) – nitrites (NO₂) in stable CAD patients with intermediate coronary artery stenosis is of great interest and requires further research.

Keywords: coronary artery disease, intermediate coronary artery stenosis, chronological age, biological age, nitric oxide.

Citation example: Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O., Lykov A.P. Coronary artery disease with intermediate coronary artery stenosis. Clinical peculiarities. The chronological age and biological age ratio. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):37-47. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-37-47

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на активное развитие медикаментозных и хирургических методов лечения, остается основной причиной инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста [1]. Несмотря на то, что тяжесть течения ИБС, как правило, ассоциирована с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий (КА), с достаточно большой частотой при ангиографическом обследовании диагностируется пограничное поражение КА (40–70 %). Ведение пациентов с подобными ангиографическими характеристиками продолжает оставаться дилеммой для кардиологов в плане предпочтения медикаментозного лечения либо в отдельных случаях хирургической реваскуляризации [2].

Частое несовпадение тяжелой клинической картины ИБС, вплоть до развития инфаркта миокарда с пограничным поражением коронарных артерий, уже более полувека является предметом повышенного интереса кардиологов [3]. Безусловно, больные ИБС с пограничными стенозами КА представляют собой неоднородную группу. Тяжесть течения заболевания определяется количеством кардиоваскулярных факторов риска (возраст, пол, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), ожирение, курение, нарушения углеводного обмена), а также возрастом манифестации ИБС, наличием инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома (ОКС) в анамнезе, характером поражения коро-

INTRODUCTION

Coronary artery disease (CAD), despite the active development of medical and surgical methods of treatment, remains the main cause of disability and death in working-age people [1]. Despite the severity of CAD is usually associated with a hemodynamically significant lesion of the coronary arteries (CA), an intermediate lesion of the CA (40–70%) is diagnosed with a fairly high frequency during angiography. The management of patients with such angiographic characteristics continues to be a dilemma for cardiologists in terms of preference for medical treatment or, in some cases, surgical revascularization [2].

The frequent discrepancy between the severe clinical picture of CAD, up to the development of myocardial infarction with intermediate coronary artery disease, has been the subject of an intense interest of cardiologists for more than half a century [3]. Undoubtedly, CAD patients with intermediate coronary artery stenosis represent a heterogeneous group. The severity of the disease is determined by the number of cardiovascular risk factors (age, gender, arterial hypertension (AH), dyslipidemia (DLP), obesity, smoking, disorders of carbohydrate metabolism), as well as the age of CAD onset, presence of myocardial infarction or acute coronary syndrome (ACS) in a history, the nature of the coronary lesion according to coronary angiography [4–6].

It is known that atherosclerosis affects the elastic properties of arteries, which is accompanied by an increase in their stiffness and the pulse wave velocity

нарного русла по данным коронароангиографии [4–6].

Известно, что при атеросклерозе страдают эластические свойства артерий, что сопровождается повышением их жесткости и увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), что может вызывать повышение пред- и постнагрузки на левый желудочек, артериального давления (АД) и увеличение потребности миокарда в кислороде. Сегодня измерение СРПВ, согласно положениям European Best Practice Guidelines, является общепринятым и достаточно простым неинвазивным методом определения жесткости артериальной стенки и косвенным методом выявления кальцификации артерий [1]. Кроме этого, измерение СРПВ расценивается как один из простых и дешевых методов оценки сердечно-сосудистой кальцификации, а увеличение СРПВ предлагается рассматривать как признак субклинического коронарного атеросклероза [7]. В рамках Роттердамского исследования у 2835 практически здоровых людей было установлено, что риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивался с возрастанием СРПВ, в то же время СРПВ является независимым предиктором ИБС и инсультов у практически здоровых людей. Показано, что жесткость сосудистой стенки зависит от возраста, уровня АД, курения, массы тела, гиперхолестеринемии и других модифицируемых и немодифицируемых факторов риска [7]. По мере увеличения СРПВ линейно возрастает кардиоваскулярный риск (КВР), в особенности при уровне СРПВ выше 12 м/с, что считается пороговым значением согласно Европейским рекомендациям по АГ 2018 г. [8]. Увеличение СРПВ более 12 м/с ассоциировано с 50% повышением риска сердечно-сосудистых событий, а более 13 м/с – с 10-летней смертностью больных АГ [9]. Повышение СРПВ тесно взаимосвязано с процессом старения и является одним из маркеров так называемого синдрома раннего сосудистого старения (Early Vascular Ageing – EVA-syndrome). При этом характерным клиническим проявлением данного состояния является ранняя манифестация АГ и ИБС [10, 11]. Однако, учитывая то, что метод определения СРПВ зависит от уровня АД, что ограничивает его клиническое использование, в последние годы стал широко использоваться такой показатель, как Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), не имеющий подобных ограничений и позволяющий оценивать аорту на всем ее протяжении [8]. Показано, что повышение СЛСИ

(PWV), which can cause an elevation of pre- and afterload on the left ventricle, blood pressure (BP) and an increase in myocardial oxygen demand. Today, the measuring of PWV, according to the European Best Practice Guidelines, is a commonly accepted and simple non-invasive method for determining arterial stiffness and an indirect method for detecting arterial calcification [1]. In addition, the measuring of PWV is regarded as one of the simplest and most inexpensive methods for assessing cardiovascular calcification; while an increase in PWV is proposed to be considered as a sign of subclinical coronary atherosclerosis [7]. The Rotterdam Study of 2835 apparently healthy people found that the risk of cardiovascular disease (CVD) increased with the PWV rise, with the PWV being an independent predictor of CAD and stroke in apparently healthy people. It has been shown that the stiffness of the vascular wall depends on age, BP level, smoking, body weight, hypercholesterolemia, and other modifiable and non-modifiable risk factors [7]. As PWV increases, cardiovascular risk (CVR) increases linearly, especially when the PWV level is above 12 m/s, which is considered the threshold value according to the 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of AH [8]. A PWV increase of more than 12 m/s is associated with a 50% increase in the risk of cardiovascular events, and above 13 m/s is associated with a 10-year mortality in hypertensive patients [9]. An increase in PWV is closely related to the aging process and is one of the markers of the so-called early vascular aging syndrome (EVA-syndrome). At the same time, the characteristic clinical aspects of this condition is the early manifestation of AH and CAD [10, 11].

However, taking into account that the method for PWV measuring depends on a BP level, which limits its clinical use, in recent years such an indicator as the cardio-ankle vascular index (CAVI) has become widely used – it is free from similar limitations, and allows to assess the aorta throughout its total length [8]. It has been shown that the increase in CAVI is directly associated with the age, BP, history of diabetes mellitus (DM), hereditary taint, obesity, DLP. There is convincing evidence that CAVI is a marker of the systemic atherosclerotic process and a criterion for its progression. There are works indicating the association between an increase in CAVI and coronary artery lesions in CAD patients, but without a clear dependence on the hemodynamic significance of the involved arteries [8, 12].

One of the most important factors of human aging is the biological age of blood vessels, since in aging there is an increase in the stiffness of the arte-

напрямую связано с возрастом, АД, наличием сахарного диабета (СД), отягощенной наследственностью, ожирением, ДЛП. Есть убедительные данные о том, что СЛСИ является маркером системного атеросклеротического процесса и критерием его прогрессирования. Имеются работы, свидетельствующие о взаимосвязи увеличения СЛСИ с поражением КА у больных ИБС, однако без четкой зависимости от гемодинамической значимости пораженных артерий [8, 12].

Одним из важнейших факторов старения человека является биологический возраст сосудов, поскольку с возрастом происходит повышение «жесткости» артериальной стенки из-за изменений соотношения эластина и коллагена, уменьшается эластичность сосудов и нарушается функция эндотелия [8, 13]. Поэтому соответствие возраста пациента и состояния артерий прослеживается не всегда, и фактором риска сердечно-сосудистой патологии является не столько реальный возраст пациента, сколько «возраст» его сосудистой системы. На сосудистый возраст, помимо возраста хронологического, могут влиять показатели артериального давления, гликемии, ожирение, гиперлипидемии, нарушения микроциркуляции. Сосудистый (сердечный, биологический) возраст является эквивалентом хронологического возраста «идеального» пациента с таким же уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как и у обследуемого, но в отсутствие у него модифицируемых факторов риска (ФР) [14]. Понятие «сосудистый возраст» более удобно в общении с пациентами, которые придают ему большее значение, чем риску по шкале SCORE. Более высокие цифры сосудистого возраста по сравнению с паспортным позволяют предположить наличие синдрома раннего сосудистого старения, о котором упоминалось выше. Высокая значимость оценки сосудистого возраста связана с необходимостью более точной оценки структурных и функциональных изменений сосудов, внутренних органов и организма в целом [8, 13].

Сосудистый (биологический) возраст может быть выше паспортного или равным ему, а в отдельных случаях даже ниже (феномен здорового старения). Сосудистый возраст определяется по оценке значений CAVI [8]. Преобладание биологического возраста сосудов над паспортным, безусловно, является маркером сосудистого старения. Однако до настоящего времени не определены критерии оценки взаимоотношения паспортного и сосудистого возраста. Так, отдельные авторы предлагают считать сосудистый воз-

раст из-за изменений в эластине и коллагене, эластичность кровеносных сосудов снижается, и функция эндотелия нарушается [8, 13]. Поэтому, эквивалентность возраста пациента и состояния его артерий не всегда прослеживается, а фактором риска сердечно-сосудистой патологии является не столько хронологический возраст, сколько возраст его сосудов. Возраст сосудов, помимо хронологического, может быть изменен артериальным давлением, гликемией, ожирением, гиперлипидемией, нарушениями микроциркуляции. Возраст сосудов (сердечный, биологический) является эквивалентом хронологического возраста модели пациента с тем же уровнем риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как и у пациента, но в отсутствие модифицируемых факторов риска (ФР) [14]. Понятие сосудистого возраста более удобно в общении с пациентами, которые придают ему большее значение, чем риску по шкале SCORE. Более высокие цифры сосудистого возраста по сравнению с хронологическим возрастом предполагают наличие раннего синдрома сосудистого старения, о котором упоминалось выше. Высокая значимость оценки сосудистого возраста связана с необходимостью более точной оценки структурных и функциональных изменений кровеносных сосудов, внутренних органов и организма в целом [8, 13].

Возраст сосудов (биологический) может быть выше хронологического или равным ему, а в некоторых случаях даже ниже (феномен здорового старения). Возраст сосудов определяется по оценке значений CAVI [8]. Преобладание биологического возраста сосудов над хронологическим, безусловно, является маркером сосудистого старения. Однако до настоящего времени не определены критерии оценки взаимоотношения хронологического и сосудистого возраста. Так, некоторые авторы предлагают считать возраст сосудов повышенным, если он превышает хронологический на более чем 4 года [15]. Для оценки хронологического и сосудистого возраста мы предлагаем оценить коэффициент хронологического / сосудистого возраста. Значения коэффициента < 1 указывают на преобладание сосудистого возраста над хронологическим, и могут служить маркером сосудистого старения.

Эндотелиальная дисфункция, включая нарушения метаболизма оксида азота (NO), является важным патогенетическим компонентом АГ, ИБС, атеросклероза, и многих других заболеваний. Основной путь метаболизма NO осуществляется за счет реакций с гемоглобином, в результате NO превращается в конечные метаболиты – нитрит (NO_2^-) и нитрат (NO_3^-) ионы. Нитрит-анионы количественно определяются в биологических жидкостях, включая клинические исследования, включая кардиологические [16]. Результаты исследований, касающиеся определения уровня и корреля-

раст повышенным в том случае, если он превышает паспортный более чем на 4 года [15]. Нами для оценки взаимоотношения паспортного и сосудистого возраста предложено определение коэффициента «паспортный возраст/сосудистый возраст», значения которого менее единицы свидетельствуют о преобладании сосудистого возраста над паспортным и могут служить маркером сосудистого старения.

Дисфункция эндотелия сосудов, в том числе и нарушение секреции оксида азота (NO), является важным патогенетическим компонентом АГ, ИБС, атеросклероза и многих других заболеваний. Основной путь метаболизма NO осуществляется с помощью реакций с гемопротеином, в результате которых NO превращается в свои конечные метаболиты – ионы нитрита (NO_2^-) и нитрата (NO_3^-). Количественное определение нитрит-анионов в биологических жидкостях получило широкое распространение в биологических и клинических работах, в том числе кардиологического профиля [16]. Неоднозначны результаты исследований, касающихся определения уровня и корреляций продуктов метаболизма NO при стабильной ИБС. Так, повышение уровня метаболитов NO при гиперхолестеринемии связывают с ингибирующим действием NO при окислении липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Поэтому концентрация NO может увеличиваться соответственно интенсивности свободнорадикального окисления ЛПНП. При АГ усиление системного синтеза NO связано с повышением активности не вырабатывающейся в норме iNOS в клетках гладкой мускулатуры сосудов и макрофагов под действием цитокинов [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить факторы кардиоваскулярного риска и провести сравнительную оценку клинико-ангиографической картины и жесткости сосудистой стенки у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от соотношения биологического и паспортного возраста, а также определить уровень стойких метаболитов оксида азота (NO) – нитритов (NO_2^-).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 больных стабильной стенокардией функционального класса (ФК) 1–3 (36 – мужчины, средний возраст больных – 53.1 [44.7; 57.1]) года с пограничными (40–70 %) стенозами коронарных артерий и средней давностью ише-

тий NO метаболитов в стабильной CAD являются неоднозначными. Таким образом, повышение уровня NO метаболитов при гиперхолестеринемии связано с ингибирующим действием NO на окисление липопротеидов (LDL). Поэтому, концентрация NO может повышаться в зависимости от интенсивности окисления LDL свободными радикалами. При АГ, повышение синтеза NO связано с повышением активности iNOS, которая не вырабатывается в норме в клетках гладкой мускулатуры сосудов и макрофагах под действием цитокинов [17].

AIM OF THE RESEARCH

To study cardiovascular risk factors and carry out a comparative assessment of the clinical and angiographic picture and vascular stiffness in stable CAD patients with intermediate coronary artery stenosis, depending on the biological age and chronological age ratio, as well as to determine the level of long-term metabolites of nitric oxide (NO) – nitrites (NO_2^-).

MATERIALS AND METHODS

We examined 40 patients with class I–III stable angina (36 men, the mean age of patients is 53.1 [44.7; 57.1] years) with intermediate (40–70%) stenoses of coronary arteries and the mean ischemic history duration of 24 [7; 47] months. Criteria for inclusion into the study: grade 1–2 AH, follow-up by a cardiologist or therapist for at least 6 months, drug therapy for CAD, AH and, if necessary, diabetes mellitus. Exclusion criteria: ACS less than 6 months ago, CA stenosis more than 70% according to coronary angiography (CAG), coronary artery surgery, oncological, autoimmune and chronic somatic diseases in the acute stage, highly infectious diseases and mental illness, familial hypercholesterolemia. Coronary angiography was performed on an INNOVA 3100 (USA) angiography system. Cardio-ankle vascular index and the biological age were assessed using a VaSera VS-1500N sphygmomanometer (FUKUDA DENSHI, Japan). Next, the chronological age / biological age coefficient was calculated, based on the values of which the patients were divided into two groups. Group 1 included patients with a biological age exceeding the chronological one ($K < 1.0$ [0.53; 0.98]); group 2 included patients with a biological age equal or inferior to the chronological one ($K \geq 1.0$; [1.1; 1.5]).

The level of long-term metabolites of nitric oxide (NO) – nitrites (NO_2^-) in plasma of patients was measured spectrophotometrically ($\lambda = 540 \text{ nm}$) using the Griess reagent. To determine the levels of NO_2^- , a calibration curve was built using 1 mM sodium nitrite

мического анамнеза 24 [7; 47] мес. Критерии включения в исследование: АГ степени 1–2, наблюдение кардиологом или терапевтом не менее 6 мес, медикаментозная терапия по поводу ИБС, АГ и при необходимости сахарного диабета. Критерии исключения: ОКС давностью менее 6 мес, стеноз КА более 70 % по данным коронарной ангиографии (КАГ), оперативное вмешательство на коронарных артериях, онкологические аутоиммунные и хронические соматические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные и психические заболевания, семейная гиперхолестеринемия. Коронароангиография проводилась на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Показатели сердечно-сосудистого индекса и биологического возраста оценивались с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N (FUKUDA DENSHI, Япония). Далее вычислялся коэффициент «паспортный возраст/сосудистый возраст», исходя из значений которого больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты с биологическим возрастом, превышающим паспортный ($K < 1.0$ [0.53; 0.98]); во 2-ю – с биологическим возрастом, равным или уступающим паспортному ($K \geq 1.0$; [1.1; 1.5]).

Уровень стойких метаболитов оксида азота (NO) – нитритов (NO_2) в плазме больных определяли спектрофотометрически ($\lambda = 540$ нм) с использованием реактива Грисса. Для определения уровней NO_2 строили калибровочную кривую с использованием 1 мМ нитрита натрия (Merck, США), результаты выражали в мкМ/мл. В качестве контроля проводилось определение уровня стойких метаболитов оксида азота (NO) – нитритов (NO_2) у 14 здоровых лиц в возрасте 30–50 лет.

Все статистические расчеты проводились в программе RStudio (version 0.99.879 – ©2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210) на языке R (R Development Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R: Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>). Для сравнения показателей между группами использовался непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни. Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных, процентов [нижняя граница – 95% доверительный интервал (ДИ); верхняя граница – 95% ДИ] для категориальных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравнивае-

(Merck, USA), the results were expressed in $\mu\text{M}/\text{ml}$. As a control, the level of long-term metabolites of nitric oxide (NO) – nitrites (NO_2) was determined in 14 healthy individuals aged 30–50 years.

All statistical calculations were carried out in the RStudio software (version 0.99.879 – ©2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210) in the R language (R Development Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing, R: Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL: <https://www.R-project.org/>). The nonparametric Mann-Whitney *U*-test was used to compare values between groups. Descriptive characteristics are presented as a median [first quartile; third quartile] for numerical data, percent [lower limit 95% confidence interval (CI); upper limit 95% CI] for categorical data with calculation of CI limits using the Wilson formula. For statistical checking of hypotheses of equality of the numerical characteristics of sampling distributions in the compared groups, the unpaired Mann-Whitney *U*-test was used, the distribution bias was calculated with the construction of a 95% confidence interval for the bias. The two-sided Fisher's exact test was used to compare binary and categorical indicators. Statistical hypotheses were tested at the critical significance level $p = 0.05$, i.e. the difference was considered statistically significant if $p < 0.05$. The lower limit of evidentiary power was taken equal to 80%.

RESULTS

According to the majority of clinical and anamnestic parameters, patients of both groups did not differ significantly, except for a higher frequency of the early onset (before 45 years of age) of AH and CAD in the group of patients with increased biological age (Table 1).

Comparison of lipid metabolism parameters with CAVI values also revealed a more unfavorable picture in patients of the 1st group, which were characterized by higher triglyceride levels, slightly higher frequency of DLP, and higher CAVI values (Table 2).

The level of long-term metabolites of nitric oxide in plasma in both groups of patients was 26.8 [21.57; 32.83] $\mu\text{M}/\text{ml}$, not differing in individuals with high and normal biological age, but significantly exceeding that in the control group (12.5 [9.34; 15.21] $\mu\text{M}/\text{ml}$). Finally, there were no significant differences between the groups in the nature of angiographic changes: the number of patients with single, two- and multivessel coronary artery disease did not differ significantly (Fig. 1).

мых группах использовался непарный *U*-критерий Манна – Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0.05$, т.е. различие считали статистически значимым, если $p < 0.05$. Нижнюю границу доказательной мощности брали равной 80 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По большинству клинико-anamnestических показателей больные обеих групп значимо не различались за исключением большей частоты дебюта в молодом (до 45 лет) возрасте АГ и ИБС в группе пациентов с повышенным сосудистым возрастом (табл. 1).

DISCUSSION

Stable angina patients with intermediate coronary artery stenosis represent a fairly challenging group of people in terms of prognosis. Despite the absence of obstructive lesion of coronary vessels, the risk of cardiovascular complications is due to almost 100% presence of hypertension with a predominance of the hypertensive history duration over the duration of the ischemic one, as well as such cardiometabolic signs as a high BMI, high frequency of DLP and obesity.

The predominance of the vascular age over the chronological age reflects more pronounced, and possibly earlier, aging processes, accompanied by a loss of vascular elasticity and increase in stiffness of vessels. In this regard, the proposed chronological age and vascular age ratio at < 1.0 may indicate an increase in a vascular (biological) age, and be the basis for identifying the corresponding phenotype of patients.

Таблица 1. Клинико-anamnestические показатели у больных ИБС в зависимости от соотношения паспортного и биологического возраста

Table 1. Clinical and anamnestic parameters in CAD patients depending on the chronological and biological age ratio

Показатель Parameter	1-я группа (преобладание сосудистого возраста над паспортным; $K < 1.0$) Group 1 (predominance of the biological age over the chronological age; $K < 1.0$) $n = 21$	2-я группа (сосудистый возраст равен либо уступает паспортному; $K \geq 1.0$) Group 2 (biological age is equal or inferior to the chronological age; $K \geq 1.0$) $n = 19$	p
Коэффициент «паспортный возраст/сосудистый возраст» Chronological age / biological age coefficient	0.82 [0.53; 0.98]	1.40 [1.02; 1.61]	< 0.01
Мужчины / Male patients	19 (90.5 % [78.3 %; 96.3 %])	17 (89.5 % [75.4 %; 94.3 %])	> 0.05
Возраст, лет / Age, years	53.0 [46.5; 55.0]	51.2 [44.3; 56.2]	> 0.05
Давность ишемического анамнеза, лет Duration of CAD, years	1.9 [1.5; 2.3]	1.8 [1.4; 2.4]	> 0.05
Давность гипертонического анамнеза, лет Duration of AH, years	5.1 [4.7; 6.1]	4.9 [4.1; 6.8]	> 0.05
Семейный анамнез ИБС Family history of CAD	19 (90.5 % [78.1 %; 95.3 %])	18 (94.7 % [82.4 %; 97.3 %])	> 0.05
Дебют АГ до 45 лет AH onset under 45 years	9 (42.9 % [34.3 %; 56.2 %])	1 (5.3 % [4.1 %; 5.9 %])	< 0.01
Дебют ИБС до 45 лет CAD onset under 45 years	7 (33.3 % [28.4 %; 44.1 %])	1 (5.3 % [4.1 %; 6.2 %])	< 0.01
Курение / Smoking	16 (76.2 % [64.3 %; 82.4 %])	15 (78.9 % [64.3 %; 88.2 %])	> 0.05
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	31.6 [29.5 %; 39.6 %]	31.0 [30.2 %; 37.4 %]	> 0.05
Инфаркт миокарда в анамнезе Myocardial infarction history	4 (21.1 % [18.2 %; 26.1 %])	2 (10.5 % [4.3 %; 16.1 %])	> 0.05
Ожирение / Obesity	10 (47.6 % [34.5 %; 58.2 %])	9 (47.4 % [34.2 %; 57.4 %])	> 0.05
Сахарный диабет Diabetes mellitus	4 (21.1 % [16.3 %; 26.3 %])	1 (5.3 % [3.2 %; 7.1 %])	> 0.05

П р и м е ч а н и е . ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертония.

N o t e . CAD – coronary artery disease; AH – arterial hypertension.

Таблица 2. Показатели липидного обмена и СЛСИ у обследованных больных
Table 2. Parameters of lipid metabolism and CAVI in the examined patients

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	p
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	3.5 [2.8; 5.1]	3.2 [2.4; 4.8]	>0.05
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/l	1.47 [0.84; 1.9]	1.40 [0.82; 1.9]	>0.05
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	2.3 [0.9; 3.2]	1.4 [0.53; 2.4]	0.01
Число больных с ДЛП Number of patients with DLP	21 (100.0 %)	17 (89.5 % [78.3 %; 94.3 %])	>0.05
СЛСИ / CAVI	8.6 [8.1; 9.8]	7.2 [6.4; 8.7]	0.01

Примечание. ХС ЛПНП и ЛПВП – холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности соответственно; ТГ – триглицериды; ДЛП – дислипидемия; СЛСИ – сердечно-лodyжечный сосудистый индекс.

Note. LDL and HDL – low and high density lipoprotein, respectively; TG – triglycerides; DLP – dyslipidemia; CAVI – cardio-ankle vascular index.

Сопоставление показателей липидного обмена с показателями СЛСИ также выявило более неблагоприятную картину у пациентов 1-й группы, отличавшихся более высокими значениями триглицеридов, несколько большей частотой ДЛП и более высокими значениями СЛСИ (табл. 2).

Уровень стойких метаболитов оксида азота в плазме в обеих группах пациентов составил 26.8 [21.57; 32.83] мкМ/мл, не различаясь у лиц с высоким и нормальным биологическим возрастом, но значительно превышая таковую в контрольной группе (12.5 [9.34; 15.21] мкМ/мл). Наконец, не было выявлено значимых различий между группами в характере ангиографических изменений: практически не различалось количество больных с одно-, двух- и многососудистым поражением коронарного русла (рис. 1).

Stable angina patients with increased vascular age are characterized by an unfavorable course of the disease and a less favorable cardiometabolic profile compared to patients whose biological age corresponded correlated with the passport one. Thus, an increased vascular age, more often goes hand in hand with the history of myocardial infarction, CAD and AH onset at an early age (before 45 years), more common diabetes mellitus, significantly higher values of triglycerides and higher stiffness of the vascular wall, determined by the CAVI index.

Increased levels of long-term nitric oxide metabolites in plasma were determined in the majority of patients with intermediate coronary artery stenosis and did not depend on the biological age, which may indicate early endothelial dysfunction. The influence of other, including social and behavioral factors, as well as comorbidity, on a vascular age requires further study.

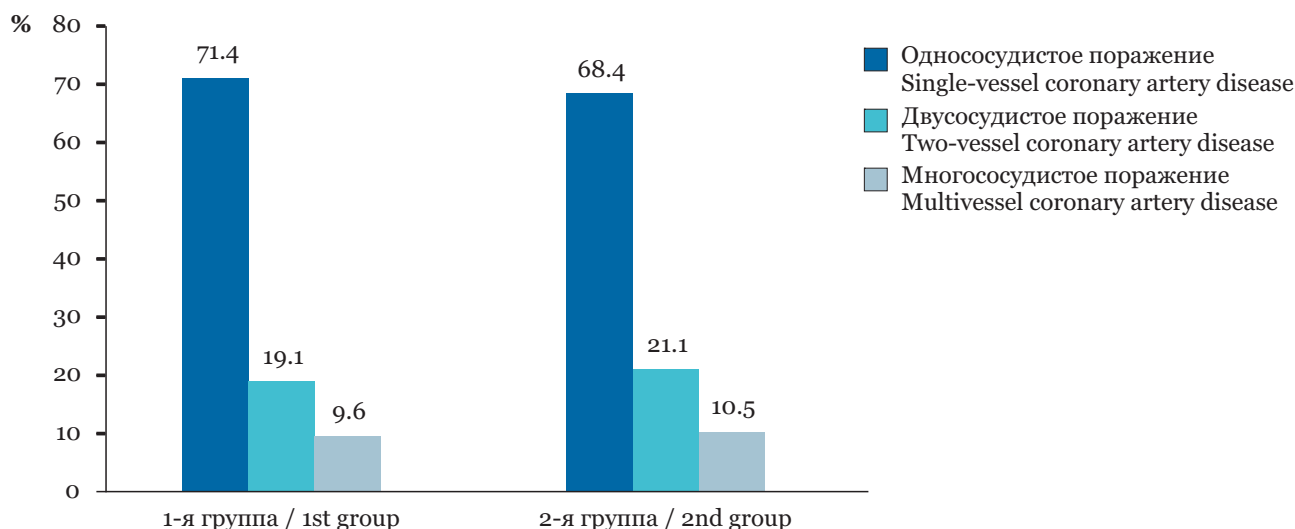


Рис. 1. Характер поражения коронарного русла у обследованных больных
Fig. 1. The nature of coronary artery disease in the examined patients

ОБСУЖДЕНИЕ

Больные стабильной стенокардией с пограничными стенозами коронарных артерий представляют собой достаточно серьезную группу лиц в плане прогноза. Несмотря на отсутствие обструктивного поражения коронарных сосудов, риск кардиоваскулярных осложнений обусловлен практически 100% наличием АГ с преобладанием длительности гипертонического анамнеза над длительностью ишемического, а также такими кардиометаболическими проявлениями, как высокие значения ИМТ, большая частота ДЛП и ожирения.

Преобладание сосудистого возраста над паспортным отражает более выраженные, а возможно, и более ранние процессы старения, сопровождающиеся потерей эластичности и нарастанием жесткости сосудов. В этом отношении предложенный нами коэффициент для определения отношения паспортного возраста к сосудистому при его значениях менее 1.0 может свидетельствовать о повышении сосудистого (биологического) возраста и быть основой для выделения соответствующего фенотипа пациентов.

Пациенты со стабильной стенокардией с повышенным сосудистым возрастом отличаются неблагоприятным течением заболевания и менее благоприятным кардиометаболическим профилем по сравнению с пациентами, у которых биологический возраст соответствовал паспортному. Так, при повышенном сосудистом возрасте чаще был инфаркт миокарда в анамнезе, чаще ИБС и АГ дебютировали в молодом (до 45 лет) возрасте, чаще встречался сахарный диабет, были значимо более высокие значения триглицеридов и более высокая жесткость сосудистой стенки, определявшаяся по показателю СЛСИ.

Повышенное содержание стойких метаболитов оксида азота в плазме определялось у большинства пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий и не зависело от биологического возраста, что может свидетельствовать о ранних нарушениях функции эндотелия. Влияние других, в том числе социальных и поведенческих факторов, а также коморбидной патологии на уровень сосудистого возраста требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Больные стабильной ИБС с пограничными (40–70 %) стенозами коронарных артерий пред-

CONCLUSION

The study allows us to draw the following conclusions:

1. Stable CAD patients with intermediate (40–70%) coronary artery stenosis represent a challenging cohort in terms of prognosis, due to a long history of hypertension and pronounced cardiometabolic associations.

2. The use of the chronological age / vascular age coefficient proposed by us to assess the relationship between chronological and vascular age, based on the ratio of right and left CAVI, can simplify the selection of a subgroup of individuals with increased biological (vascular) age.

3. Stable angina patients with increased vascular age ($K < 1.0$) are characterized by more unfavorable course of the disease and more unfavorable cardiometabolic profile compared with patients whose vascular age correlates with the chronological one. Compared with patients whose biological age was in accord with the chronological one, they more often had a history of myocardial infarction, CAD and AH onset at an early age, more common diabetes mellitus, significantly higher values of triglycerides and higher vascular stiffness, determined by CAVI.

4. An increase in the level of long-term nitric oxide metabolites in plasma, which is an early marker of endothelial dysfunction, does not depend on biological age of stable CAD patients with intermediate coronary artery stenosis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ставляют собой серьезный в прогностическом плане контингент вследствие длительного гипертонического анамнеза и выраженных кардиометаболических ассоциаций.

2. Использование для оценки взаимоотношения паспортного и сосудистого возраста предложенного нами коэффициента «паспортный возраст/сосудистый возраст», основанного на соотношении правого и левого СЛСИ, может упростить выделение подгруппы лиц с повышенным биологическим (сосудистым) возрастом.

3. Больные стабильной стенокардией с повышенным сосудистым возрастом ($K < 1.0$) характеризуются более неблагоприятным течением заболевания и более неблагоприятным кардиометаболическим профилем по сравнению с больными, у которых сосудистый возраст соответствует паспортному. По сравнению с пациен-

тами, у которых биологический возраст соответствовал паспортному, у них чаще был инфаркт миокарда в анамнезе, чаще ИБС и АГ дебютировали в молодом возрасте, чаще встречался сахарный диабет, были значимо более высокие значения триглицеридов и более высокая жесткость сосудистой стенки, определявшаяся по показателю СЛСИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома // Рос. кардиол. журн. 2020;25(2):119-182. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
2. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 // Рос. кардиол. журн. 2019;24(8):151-226. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
3. Gray C.R., Hoffman H.A., Hammond W.S., Miller K.L., Oseasohn R.O. Correlation of arteriographic and pathologic findings in the coronary arteries in man // *Circulation*. 1962;26:494-499.
4. Bai M.F., Wang X. Risk factors associated with coronary heart disease in women: a systematic review // *Herz*. 2020;45(1):52-57. DOI: 10.1007/s00059-019-4835-2.
5. Menotti A., Puddu P.E. Epidemiology of heart disease of uncertain etiology: a population study and review of the problem // *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):687. DOI: 10.3390/medicina55100687.
6. de Azevedo D.F.C., Lima E.G., Ribeiro M. de O.L., Linhares Filho J.P.P., Serrano Júnior C.V. Critical analysis of the classic indications for myocardial revascularization // *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2019;65(3):319-325.
7. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19.
8. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // Рос. кардиол. журн. 2018;23(12):143-228.
9. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W. et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE // *Eur. Heart J.* 2010;31(7):883-891. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp546.
10. Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Синдром раннего сосудистого старения у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста // Мед. алфавит. 2018;1(3):33-36.
11. Нильсон П.М., Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Раннее сосудистое старение. Современное состояние проблемы (обзор) // Сиб. науч. мед. журн. 2016;36(5):6-13.
12. Сумин А.Н., Карпович А.В., Барбараш О.Л. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с распространенностью коронарного и периферического атеросклероза // Рос. кардиол. журн. 2012;17(2):27-33.

4. Повышение уровня стойких метаболитов оксида азота в плазме, являющееся ранним маркером эндотелиальной дисфункции, не зависит от биологического возраста больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):119-182. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757. (In Russ.)
2. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):151-226. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226. (In Russ.)
3. Gray C.R., Hoffman H.A., Hammond W.S., Miller K.L., Oseasohn R.O. Correlation of arteriographic and pathologic findings in the coronary arteries in man. *Circulation*. 1962;26:494-499.
4. Bai M.F., Wang X. Risk factors associated with coronary heart disease in women: a systematic review. *Herz*. 2020;45(1):52-57. DOI: 10.1007/s00059-019-4835-2.
5. Menotti A., Puddu P.E. Epidemiology of heart disease of uncertain etiology: a population study and review of the problem. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):687. DOI: 10.3390/medicina55100687.
6. de Azevedo D.F.C., Lima E.G., Ribeiro M. de O.L., Linhares Filho J.P.P., Serrano Júnior C.V. Critical analysis of the classic indications for myocardial revascularization. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2019;65(3):319-325.
7. Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.)
8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):143-228. (In Russ.)
9. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W. et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur. Heart J.* 2010;31(7):883-891. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp546.
10. Yakhontov D.A., Ostanina Ju.O. Early vascular aging syndrome in young and middle age patients with hypertension and coronary artery disease. *Medical Alphabet*. 2018;1(3):33-36. (In Russ.)
11. Nilsson P.M., Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O. Early vascular aging. Nowadays status of the problem. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2016;36(5):6-13. (In Russ.)
12. Sumin A.N., Karpovich A.V., Barbarash O.L. Cardio-ankle vascular index in patients with coronary heart disease: association with the severity of coronary and peripheral artery atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(2):27-33. (In Russ.)
13. Nilsson P.M. Early vascular aging in hypertension. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:6. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006.

13. Nilsson P.M. Early vascular aging in hypertension // Front. Cardiovasc. Med. 2020;7:6. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006.
14. Ротарь О.П., Толкунова К.М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов // Артериальная гипертензия. 2020;26(2):133-145. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145.
15. Алиева А.С., Бояринова М.А., Баранова Е.И. и др. Ассоциация сосудистого возраста с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением // Российский национальный конгресс кардиологов: сб. тезисов. 2019. С. 813.
16. Juguilon C., Wang Z., Wang Y. et al. Mechanism of the switch from NO to H₂O₂ in endothelium-dependent vasodilation in diabetes // Basic Res. Cardiol. 2022;117(1):2. DOI: 10.1007/s00395-022-00910-1.
17. Grootaert M.O.J., Moulis M., Roth L. et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis // Cardiovasc. Res. 2018;114(4):622-634. DOI: 10.1093/cvr/cvy007.
14. Rotar O.P., Tolkunova K.M. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors. *Arterial Hypertension*. 2020;26(2):133-145. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145. (In Russ.)
15. Alieva A.S., Boyarinova M.A., Baranova E.I. et al. (2019). Association of vascular age with metabolic health in obese patients. *Russian National Congress of Cardiologists: collection of abstracts*. P. 813. (In Russ.)
16. Juguilon C., Wang Z., Wang Y. et al. Mechanism of the switch from NO to H₂O₂ in endothelium-dependent vasodilation in diabetes. *Basic Res. Cardiol.* 2022;117(1):2. DOI: 10.1007/s00395-022-00910-1.
17. Grootaert M.O.J., Moulis M., Roth L. et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2018;114(4):622-634. DOI: 10.1093/cvr/cvy007.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Яхонтов Давыд Александрович – д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4735-5178.

Останина Юлия Олеговна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4810-4795.

Лыков Александр Петрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4897-8676.

ABOUT THE AUTHORS

Davyd A. Yakhontov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4735-5178.

Yulia O. Ostanina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4810-4795.

Alexander P. Lykov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4897-8676.

Маркетинговые исследования национального рынка противоэпилептических препаратов

А.С. Романов, Е.Ф. Шарахова

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Расширение ассортимента лекарственных препаратов (ЛП) противосудорожной терапии, изменение лечебных стратегий и индивидуализированный подход к выбору оптимального препарата диктует необходимость проведения маркетинговых исследований для обновления и систематизации данных о состоянии национального фармацевтического рынка антиконвульсантов. Проведение маркетингового анализа рынка противоэпилептических препаратов (ПЭП), включающего определение конъюнктуры и установление качественных характеристик данной группы препаратов, необходимо для назначения оптимальных и рациональных схем фармакотерапии больным эпилепсией, а также удовлетворения спроса и потребностей потребителей.

Ц е л ь . Провести маркетинговый анализ национального рынка противоэпилептических ЛП и определить его основные параметры и тенденции развития.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Методология проведения маркетингового исследования рынка ПЭП включала методы контент- и DDD-анализа, структурно-логический, графоаналитический, статистический методы анализа. Объектами контент-анализа являлись: Государственный реестр лекарственных средств; единый структурированный справочник-каталог лекарственных препаратов; интернет-сайты; прайс-листы основных дистрибьюторов лекарственных препаратов. Объектами DDD-анализа явились данные продаж ПЭП в РФ за 2020 г. аналитического агентства IQVIA (IMS Health).

Р е з у л ь т а т ы . Анализ ассортимента ПЭП на рынке РФ показал достаточную ассортиментную насыщенность ПЭП 1 и 2-го поколений и недостаточное количество новейших ПЭП. Установлено, что наибольшая доля (50 %) ассортимента ПЭП на российском фармацевтическом рынке представлена российскими предприятиями-производителями. При этом в структуру импорта максимальный вклад вносит Индия (11 %). Лидирующие позиции в потреблении в 2020 г. продолжили удерживать вальпроаты (36 %) и карбамазепин (27 %), однако структура потребления ПЭП в последние годы меняется, доля новейших антиконвульсантов составила 13 % в натуральном и 23 % в денежном выражении соответственно, рост затрат на новейшие антиконвульсанты составил 19 %.

З а к л ю ч е н и е . Драйвер роста рынка ПЭП – льготный сегмент. Рост государственных расходов на противоэпилептическую терапию, несмотря на выход на рынок все более дешевых генерических препаратов, обеспечивали препараты нового и новейшего поколений, цена которых отличается до сотни раз от традиционных базовых ПЭП. Выявленная динамика продаж ПЭП, социальная направленность политики российского государства и правовые нормы льготного лекарственного обеспечения больных эпилепсией всеми лекарственными препаратами позволяют предположить дальнейший рост государственных расходов на ПЭП в ближайшие годы.

Ключевые слова: эпилепсия, противоэпилептические препараты, анализ ассортимента, анализ продаж.

Образец цитирования: Романов А.С., Шарахова Е.Ф. Маркетинговые исследования национального рынка противоэпилептических препаратов // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):48-60. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-48-60

Поступила в редакцию 04.04.2022
Прошла рецензирование 15.06.2022
Принята к публикации 02.07.2022

Автор, ответственный за переписку
Романов Антон Сергеевич: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40.
E-mail: anton.joerom@gmail.com

Received 04.04.2022
Revised 15.06.2022
Accepted 02.07.2022

Corresponding author
Anton S. Romanov: Altai State Medical University, 40, Lenina prosp., Barnaul, 656038, Russia.
E-mail: anton.joerom@gmail.com

Marketing research on the national antiepileptic drug market in Russia

A.S. Romanov, E.F. Sharakhova

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . The anticonvulsant drug range expansion, the change in the treatment strategies, and person-oriented approach to choosing the optimal drug dictates the need for marketing research to update and systematize data on the state of the national pharmaceutical market of anticonvulsants. Carrying out a marketing analysis of the antiepileptic drugs (AEDs) market, including determining the market situation and the qualitative characteristics of this group of drugs, is necessary to prescribe optimal and rational pharmacotherapy regimens for patients with epilepsy, as well as to meet the demand and needs of consumers.

A i m . To perform an analysis of the national market of AEDs and determine its main parameters and development trends.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The methodology for research of the AEDs market included methods of content-analysis and ATC/DDD methodology, structural-logical, graphic-analytical, and statistical methods of analysis. The objects of content analysis were: the State Register of Medicines; the unified structured directory-catalog of medicines; Internet sites; price-lists of the main distributors of medicines. The objects of the study were the sales data on AEDs in the Russian Federation for 2020 provided by the IQVIA agency (IMS Health).

R e s u l t s . An analysis of the AED range in the Russian market showed sufficient assortment saturation of AEDs of the 1st and 2nd generations, and an insufficient number of the latest AEDs. It has been established that the largest share (50%) of the AEDs in the home pharmaceutical market is represented by Russian manufacturers. At the same time, India makes the maximum contribution to the structure of imports (11%). In 2020, the leading positions in consumption continued to be held by valproates (36%) and carbamazepine (27%), however, the AEDs' consumption structure has been changing in recent years, the share of the newest anticonvulsants was 13% in physical terms (in volume) and 23% in monetary terms (in values), respectively, an increase in the cost of the newest anticonvulsants amounted to 19%.

C o n c l u s i o n . The growth driver of the AED market is the subsidized segment. The growth of public antiepileptic therapy spending, despite the entry of ever cheaper generic drugs, was provided by medicines of the new and newest generations, the price of which differs up to a hundred times from traditional AEDs. The revealed dynamics of sales of AEDs, the social orientation of the policy of the Russian state, and the legal norms for subsidized drug provision of patients with epilepsy with all drugs, suggest a further increase in government expenditures on AEDs in the coming years.

Keywords: epilepsy, antiepileptic drugs, assortment analysis, sales analysis.

Citation example: Romanov A.S., Sharakhova E.F. Marketing research on the national antiepileptic drug market in Russia. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):48-60. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-48-60

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия – хроническое состояние мозга, которое характеризуется устойчивой предрасположенностью к возникновению эпилептических приступов и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [1]. Ежегодно растущую распространенность эпилепсии обуславливают старение населения и совершенствование методов диагностики [2]. При этом эпилепсия – одно из немногих хронических заболеваний, при котором достижение ремиссии возможно в 60–75 % случаев рационального лечения. Несмотря на наличие к настоящему времени свыше 2 десятков противоэпилептических препаратов, у 30 % пациентов с впервые диагности-

INTRODUCTION

Epilepsy is a chronic brain condition, which is characterized by a persistent predisposition to the occurrence of epileptic seizures, and neurobiological, cognitive, psychological and social consequences of this condition [1]. Annually, the growing prevalence of epilepsy is caused by aging of the population and the improvement of diagnostic methods [2]. At the same time, epilepsy is one of the few chronic diseases in which remission is possible in 60–75% of cases of rational treatment. Despite the presence of over 2 dozen antiepileptic drugs to date, 30% of patients with newly diagnosed epilepsy develop pharmacoresistance to ongoing drug therapy, which determines the search, development and implementation of new antiepileptic drugs (AEDs) and treatment strategies [3].

рованной эпилепсией развивается фармакорезистентность к проводимой медикаментозной терапии, что обуславливает поиск, разработку и внедрение новых противоэpileптических препаратов (ПЭП) и лечебных стратегий [3].

Технический прогресс, обусловленный созданием современных технологий, открыл принципиально новые возможности в диагностике, раскрытии патогенетических механизмов и терапии эпилепсии. Фармакотерапия эпилепсии добилась за последние 50 лет значительных успехов, в частности, удалось индивидуализировать подбор лекарственных препаратов (ЛП) на основе конкретных характеристик пациента, таких как возраст, пол, синдром эпилепсии, тип припадка, сопутствующие заболевания и других факторов, влияющих на клиническую картину и тяжесть заболевания, улучшить ответ на терапию путем тщательного титрования и корректировки дозы, а также измерения уровней сывороточных концентраций препаратов [4, 5]. Значительный прогресс достигнут в понимании лекарственного взаимодействия и признании относительных достоинств и показаний монотерапии и политерапии [6, 7]. Кроме того, углубились знания о естественной причине синдромов эпилепсии и определены прогностические факторы рецидива приступов для пациентов, у которых прекращение противосудорожной терапии может быть рассмотрено после адекватного периода свободы от приступов [8].

Расширение ассортимента лекарственных препаратов противосудорожной терапии, изменение лечебных стратегий и индивидуализированный подход к выбору оптимального препарата диктует необходимость проведения маркетинговых исследований для обновления и систематизации данных о состоянии национального фармацевтического рынка антиконвульсантов.

Проведение маркетингового анализа рынка противоэpileптических препаратов, включающего определение конъюнктуры и установление качественных характеристик данной группы препаратов, необходимо для назначения оптимальных и рациональных схем фармакотерапии больным эпилепсией, а также удовлетворения спроса и потребностей потребителей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести маркетинговый анализ национального рынка противоэpileптических ЛП и определить его основные параметры и тенденции развития.

Technological progress due to the creation of modern technologies has opened up fundamentally new possibilities in the diagnosis, disclosure of pathogenetic mechanisms, and therapy of epilepsy. Pharmacotherapy of epilepsy has achieved significant success over the past 50 years, in particular, it has become possible to individualize the selection of drugs based on specific characteristics of a patient, such as age, gender, epilepsy syndrome, type of seizure, concomitant diseases and other factors affecting the clinical picture, and severity of the disease; as well as to improve the response to therapy by careful titration and dose adjustments, along with measurements of serum drug concentrations [4, 5]. Significant progress has been made in understanding drug interactions and recognizing the relative advances and indications of monotherapy and polytherapy [6, 7]. In addition, knowledge about the natural cause of epilepsy syndromes has deepened, and prognostic factors of recurrent seizures have been determined for patients in whom withdrawal of anticonvulsant therapy can be considered after an adequate seizure-free period [8].

Expanding the range of anticonvulsant drugs, changing of treatment strategies and a person-oriented approach to choosing the optimal drug, dictates the need for marketing research to update and systematize data on the state of the national pharmaceutical market of anticonvulsants.

An analysis of the AED market, including determining the market conditions and the qualitative characteristics of this group of drugs, is necessary to prescribe optimal and rational pharmacotherapy regimens for patients with epilepsy, as well as meeting the demand and needs of consumers.

AIM OF THE RESEARCH

To perform an analysis of the national market of AEDs and determine its main parameters and development trends.

MATERIALS AND METHODS

When conducting a research of the AED market, content analysis and ATC/DDD methodology, structural-logical, graphic-analytical, and statistical methods of analysis were used. The processing of data and results was carried out using Microsoft Word and Excel programs. The objects of content analysis were: State Register of Medicines; the unified structured directory-catalog of medicines; Internet sites; price-lists of the main distributors of medicines. The objects of the study were sales data of anticonvulsants in the Russian Federation for 2020 provided by the IQVIA agency (IMS Health).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении маркетингового исследования рынка ПЭП использовались методы контент- и DDD-анализа, структурно-логический, графо-аналитический, статистический методы. Обработка информации и результатов исследования выполнены с помощью стандартных прикладных программ Microsoft Word, Excel. Объектами контент-анализа являлись: Государственный реестр лекарственных средств; единый структурированный справочник-каталог лекарственных препаратов; интернет-сайты; прайс-листы основных дистрибьюторов лекарственных препаратов. Объектами DDD-анализа явились данные продаж противосудорожных препаратов в РФ за 2020 г. аналитического агентства IQVIA (IMS Health).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка национального рынка противоэpileптических препаратов, в первую очередь, предполагает исследование и комплексную оценку рыночного предложения и спроса зарегистрированных в РФ лекарственных препаратов исследуемой группы.

Противоэpileптические препараты в соответствии с анатомо-терапевтической химической (АТХ) классификацией составляют группу N03A (табл. 1).

Как показал проведенный анализ, в России в исследуемом сегменте рынка зарегистрировано 21 основное международное непатентованное наименование (МНН), 133 торговых наименования (ТН) ПЭП в рамках 500 действующих регистрационных удостоверений (РУ). Сравнительная оценка вклада каждого МНН в общую структуру ассортимента указывает на тот факт, что доминирующее положение занимают препараты вальпроевой кислоты (ВПК) (15 ТН, 73 РУ), леветирacetам (ЛЕВ) (17 ТН, 72 РУ) и топирамата (ТОП) (21 ТН, 67 РУ).

Прошедшее столетие ознаменовалось выпуском в 1912 г. первого препарата с целенаправленной противоэpileптической активностью и последующей стремительной разработкой новых ПЭП, вплоть до их лавинообразного появления на рынке [9]. Последовательное выведение на рынок ПЭП, основанное на результатах фундаментальных и клинических исследований, условно разделило арсенал ПЭП на 3 поколения: первое, второе и третье [10]. Анализ ассортимента ПЭП на рынке РФ показал, что равную долю по МНН занимают ПЭП 1 и 2-го поколений: их суммарная доля составляет 73.6 % всех МНН ПЭП и 96.2 % ТН ПЭП, зарегистрированных в РФ (табл. 2).

RESULTS AND DISCUSSION

The analysis of the national market of antiepileptic drugs involves, first of all, the study and comprehensive assessment of the market demand and supply of drugs of the study group, registered in the Russian Federation.

Antiepileptic drugs in accordance with the Anatomical and Therapeutic Chemical (ATC) classification make up group N03A (Table 1).

The findings suggest that in Russia in the studied market segment 21 major international non-proprietary names (INN), 133 trade names (TN) of AEDs are registered within 500 valid marketing authorization (MA). A comparative assessment of the contribution of each INN to the overall structure of the assortment indicates that the dominant position is occupied by valproic acid (VPA) (15 TN, 73 MA), levetiracetam (17 TN, 72MA) and topiramate (TOP) (21 TN, 67 MA).

The past century was marked by the release of the first drug with targeted antiepileptic activity in 1912, and the subsequent rapid development of new AEDs, up to their avalanche-like appearance on the market [9]. The consistent introduction of AEDs to the market, based on the results of fundamental and clinical research, conditionally divided the range of AEDs into 3 generations: the first, second and third [10]. The analysis of the AEDs range in the Russian market showed that an equal share of INN is occupied by AEDs of the 1st and 2nd generations: their total share is 73.6% of all AEDs INN and 96.2% of AEDs TN registered in the Russian Federation (Table 2).

Five new AEDs have been introduced to the world market over the past 5 years: brivaracetam, cannabidiol, cenobamate, everolimus and fenfluramine, of which only brivaracetam (drug) and cannabidiol (dietary supplement) are represented in Russia.

In Russia in 2020, a synthetic antioxidant with vasodilating and antiarrhythmic action [11], phenosanic acid (Dibuphelen (PIQ-Pharma, Russia)) was registered as a drug stimulating the antiepileptic protection system, thus preventing epileptogenesis.

An update index of the Russian AEDs range, defined as the share of new drugs registered on the Russian market over a five-year period, was 0.3, which indicates a moderate rate of registration of new drugs for the studied INN. It is important to emphasize that none of them is characterized by negative items values of the index, which shows the stability of the number of commodity items in recent years.

Antiepileptic drugs on the Russian pharmaceutical market are represented by five dosage forms

Таблица 1. Номенклатура антиконвульсантов в соответствии с АТХ классификацией
Table 1. Nomenclature of anticonvulsants according to the ATC classification

Группа по АТХ ATC group	Противоэпилептические препараты Antiepileptic drugs	Международное непатентованное наименование International non-proprietary name
N03AA	Барбитураты и их производные Barbiturates and derivatives	Бензобарбитал / Benzobarbital Фенобарбитал / Phenobarbital
N03AB	Производные гидантоина Hydantoin derivatives	Фенитоин / Phenytoin
N03AD	Производные сукцинимида Succinimide derivatives	Этосуксимид / Ethosuximide
N03AE	Производные бензодиазепина Benzodiazepine derivatives	Клоназепам / Clonazepam Фризийум / Frisium
N03AF	Производные карбоксамида Carboxamide derivatives	Карбамазепин / Carbamazepine Оскарбазепин / Oxcarbazepine Эсликарбазепин / Eslicarbazepine Руфинамид / Rufinamide
N03AG	Производные жирных кислот Fatty acid derivatives	Вальпроевая кислота / Valproic acid
N03AX	Другие противоэпилептические препараты Other antiepileptic drugs	Бриварацетам / Brivaracetam Лакосамид / Lacosamide Леветирацетам / Levetiracetam Перампанел / Perampnел Прегабалин / Pregabalin Топирамат / Topiramate Габапентин / Gabapentin Ламотриджин / Lamotrigine Зонисамид / Zonisamide Фенозановая кислота / Phenosanіc acid

Примечание. АТХ – анатомо-терапевтическая химическая классификация.
 Note. ATC – Anatomical and Therapeutic Chemical classification.

На мировой рынок за последние 5 лет было выведено пять новых ПЭП: бриварацетам, каннабидиол, ценобамат, эверолимус и фенфлурамин, из которых в России представлены лишь бриварацетам (ЛП) и каннабидиол (БАД).

В России в 2020 г. синтетический антиоксидант с сосудорасширяющим и антиаритмическим действием [11] фенозановая кислота (phenosanіc acid) (Дибуфелон (ПИК-Фарма, РФ)) зарегистрирован в качестве препарата, стимулирующего систему противоэпилептической защиты – препятствующего эпилептогенезу.

Индекс обновления российского ассортимента ПЭП, определяемый как доля новых ЛП, зарегистрированных на российском рынке за пятилетний период, составил 0,3, что свидетельствует об умеренных темпах регистрации новых ЛП в рамках исследуемых МНН. Важно подчеркнуть, что ни одно МНН не характеризуется отрицательными значениями индекса, что указывает на стабильность числа товарных позиций за последние годы.

(DF): tablets (79 TN), capsules (18 TN), injectable DF (5 TN), oral solutions (13 TN), granules (1 TN). Structuring the range of AEDs by dosage forms showed that 69% of the drugs are presented in tablet dosage form (Fig. 1). The share of drugs for parenteral administration is 1%, DF for infants (solution, drops, syrup, suspension) is only 11%, which is due to the relatively small number of drugs approved for use in early pediatric practice. At the same time, a number of drugs (phenobarbital and ethosuximide), despite the presence of indications, are not used in early pediatric practice due to the impossibility of dose accuracy registered DF.

The List of Vital and Essential Drugs (LVED) in 2020 had included 15 INNs of AEDs (66%); 4 INNs of AEDs (19%) were on the List of narcotic drugs, psychotropic substances and their precursors, subject to control in the Russian Federation.

In 2020, more than 500 commodity items (CI) of anticonvulsants produced by 88 companies were presented on the Russian market. Analysis of

Таблица 2. Структура ассортимента ПЭП по поколениям
Table 2. Structure of the AEDs range by generation

Поколение / Generation	МНН / INN	Доля, % / Share, %
1-е / 1st (1912–1990)	Фенобарбитал / Phenobarbital Фенитоин / Phenytoin Клоназепам / Clonazepam Карбамазепин / Carbamazepine Вальпроевая кислота / Valproic acid Этосуксимид / Ethosuximide Фризиум / Frisium	36.8
2-е / 2nd (1990–1999)	Ламотриджин / Lamotrigine Габапентин / Gabapentin Топирамат / Topiramate Оскарбазепин / Oxcarbazepine Леветирацетам / Levetiracetam Прегабалин / Pregabalin Зонисамид / Zonisamide	36.8
3-е / 3rd (с 2000 по настоящее время) (from 2000 to the present)	Лакосамид / Lacosamide Эсликарбазепин / Eslicarbazepine Руфинамид / Rufinamide Перампанел / Perampanel Бриварацетам / Brivaracetam	26.4

Примечание. ПЭП – противоэpileптические препараты; МНН – международное непатентованное наименование.
 Note. AEDs – antiepileptic drugs; INN – international nonproprietary name.

Противоэpileптические препараты на российском фармацевтическом рынке представлены пятью лекарственными формами (ЛФ): таблетки (79 ТН), капсулы (18 ТН), инъекционные ЛФ (5 ТН), растворы для перорального применения (13 ТН), гранулы (1 ТН). Структуризация ассортимента ПЭП по лекарственным формам показала, что 69 % препаратов исследуемой группы представлены в таблетированной форме (рис. 1). Доля препаратов для парентерального

the range of AEDs by geography of manufacturers showed that the absolute leaders in the structure of the range are national pharmaceutical companies – marketing authorization holders, which provide almost 50% of the range (Fig. 2). If we consider the production of AEDs by individual countries, it becomes obvious that the maximum contribution to the structure of imports is made by India (54 MA), Israel (26 MA), France (22 MA), Belgium (21 MA).

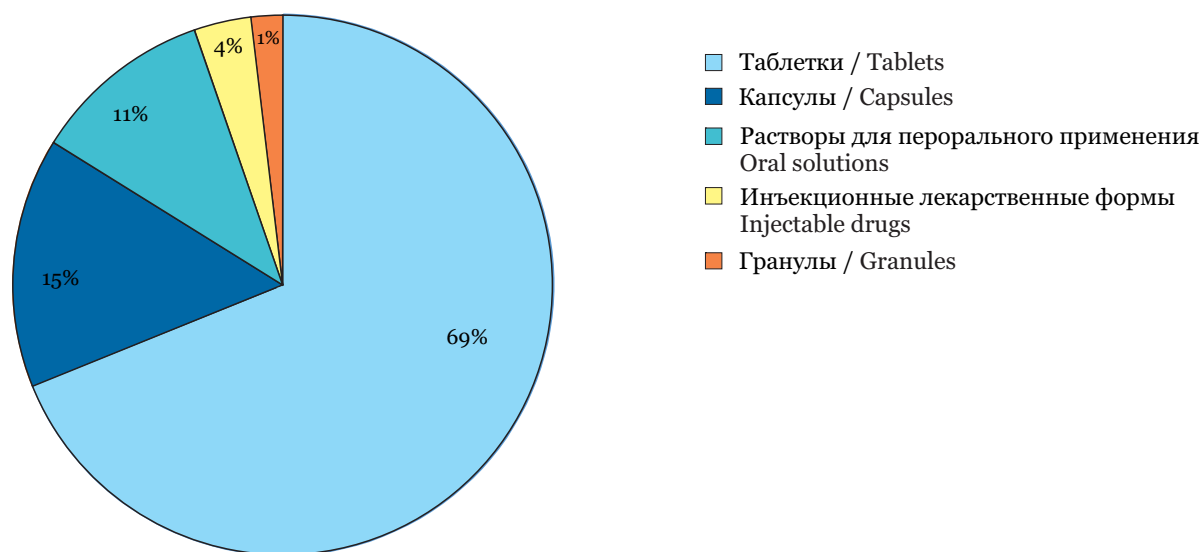


Рис. 1. Структура противоэpileптических препаратов по формам выпуска
Fig. 1. The structure of antiepileptic drugs by dosage forms

применения составляет 1 %, ЛФ, применимые для детей раннего возраста (раствор, капли, сироп, суспензия), – всего 11 %, что обусловлено относительно небольшим количеством препаратов, разрешенных к применению в ранней педиатрической практике. В то же время ряд препаратов (фенобарбитал и этосуксимид), несмотря на наличие показаний, не применяются в ранней педиатрической практике из-за невозможности точного дозирования зарегистрированных ЛФ.

В Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) в 2020 г. включены 15 МНН ПЭП (66 %), 4 МНН ПЭП (19 %) находятся в Перечне наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации.

В 2020 г. на российском рынке было представлено более 500 товарных позиций (ТП) противосудорожных препаратов, производимых 88 компаниями. Анализ ассортимента ПЭП по географии производителей показал, что абсолютными лидерами в структуре ассортимента являются национальные фармацевтические компании – держатели регистрационных удостоверений, которые обеспечивают почти 50 % ассортимента (рис. 2). Если рассматривать производство ПЭП по отдельным странам, становится очевидно, что в структуру импорта максимальный вклад вносит Индия (54 РУ), Израиль (26 РУ), Франция (22 РУ), Бельгия (21 РУ).

На основе массива первичных данных, представленных аналитическим агентством IQVIA, рассчитан объем рынка ПЭП в стоимостном и натуральном показателях в 2017–2020 гг., определены параметры его изменения. Оценка количественных данных о структуре использования лекарственных средств проведена с использованием методологии ATC/DDD, рекомендованной ВОЗ в качестве международного стандарта лекарственной статистики [12]. Так, рост рынка за 4 года (2017–2020 гг.) составил 13 % в денежном выражении и 12.5 % – в натуральном (количество установленных суточных доз – n Defined Daily Dose (nDDD)). По итогам 2020 г. (табл. 3, 4), объем реализации превысил значение 2019 г. на 3 % в натуральном выражении, в денежном выражении рост рынка за год составил 2.6 %, объем реализации достиг 5.7 млрд руб. Средняя цена курса терапии эпилепсии в 2020 г. составила 29 605 руб. в год.

Лидирующие позиции по объему потребления в 2020 г. продолжили удерживать препараты вальпроевой кислоты, составляющие 36 % рынка

Based on the primary dataset provided by the IQVIA agency, the volume of the AEDs market in physical and monetary terms in 2017–2020 is calculated, the parameters of its change are determined. The evaluation of quantitative data on the structure of pharmaceutical use was carried out using the ATC/DDD methodology recommended by WHO as an international standard for pharmaceutical statistics [12]. Thus, the market growth in the span of 4 years (2017–2020) amounted to 13% in monetary terms and 12.5% in physical (the number of defined daily dose (nDDD)). According to the results of 2020 (Tables 3, 4), the sales volume exceeded the value of 2019 by 3% in physical terms, in monetary terms, the market growth over the year amounted to 2.6%, the sales volume reached 5.7 billion rubles. The average price of a course of therapy for epilepsy in 2020 was 29 605 rubles per year.

Valproates continued to hold the leading positions in terms of consumption in 2020, accounting for 36% of the market in physical terms and 28% in monetary terms. Carbamazepine (CBZ) took a market share of 27% in physical terms and 7% in monetary terms. Barbiturates (BRBs) – phenobarbital and benzobarbital – continued to lose a market share and amounted to only 3% in physical terms. Thus, CBZ, VPA and BRBs, representing a group of basic drugs, accounted for a market share in physical terms (nDDDs) that is equal to 66%. The relatively new levetiracetam (LEV) in 2020 showed negative dynamics – 7% in monetary terms and an increase of 16% in physical terms, and took a market share of 9% and 25% in physical and monetary terms, respectively. The revealed dynamics is explained by a decrease in the price of the original drug (Keppra, UCB Pharma, Belgium) due to the coming into force of reference (comparative) pricing [13], and the launch of the next generic drugs on the market. So, the update index in the LEV group was 0.38. Topiramate (TOP) demonstrated similar dynamics in 2020: a 4% drop in monetary terms was reflected by a 4% increase in physical terms. Lamotrigine became the leader of the market share growth. The share went up 32% in monetary terms (in values), and 21% – in physical terms (in volume). The difference of 11 points indicates an increase in the price because lamotrigine, unlike the above-mentioned INN, is not on the LVED, therefore, the trade margin for drugs of this group is not regulated. Lamotrigine's market shares were 6 and 10% in physical and monetary terms, respectively. The increase in the cost of AEDs of other groups, including the most expen-

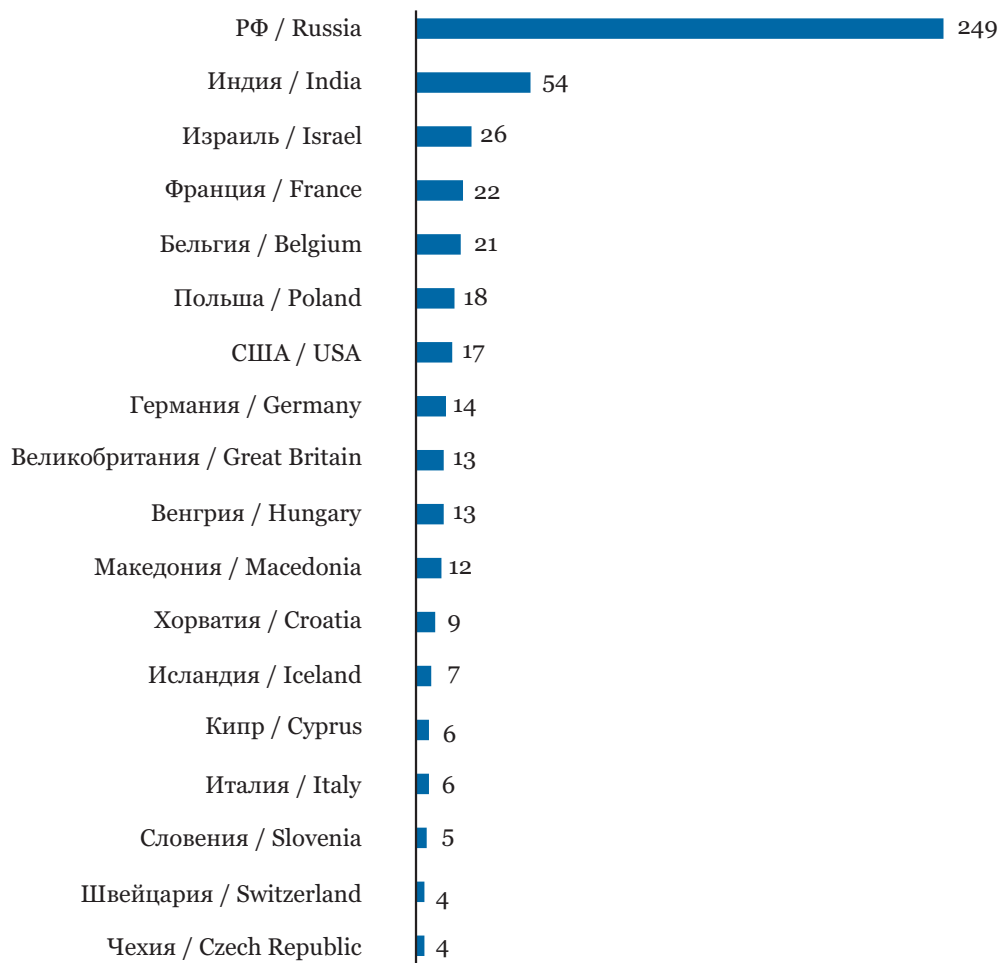


Рис. 2. Рейтинг стран-производителей противоэpileптических препаратов по количеству регистрационных удостоверений на фармацевтическом рынке РФ
Fig. 2. The rating of countries producing antiepileptic drugs by the number of marketing authorizations in the pharmaceutical market of the Russian Federation

в натуральном выражении и 28 % – в денежном. Карбамазепин (КБЗ) занял долю рынка в 27 % в натуральном выражении и 7 % – в денежном. Барбитураты (БАРБ) – фенобарбитал и бензобарбитал – продолжили терять долю рынка и составили всего 3 % в натуральном выражении. Таким образом, КБЗ, ВПК и БАРБ, представляющие группу базовых препаратов, составили долю рынка в натуральном выражении (nDDD), равную 66 %. Относительно новый леветирацетам (ЛЕВ) в 2020 г. показал отрицательную динамику – 7 % в денежном и рост 16 % в натуральном выражении и занял долю рынка в 9 и 25 % в натуральном и денежном выражениях соответственно. Выявленная динамика объяснима снижением цены на оригинальный препарат (Кеппра, UCS Pharma, Бельгия) вследствие вступления в силу референтного (сравнительного) ценообразования [13] и вывода на рынок очередных

sive new anticonvulsants, in monetary terms amounted to 19%. The market share of this group was 13 and 23% in physical and monetary terms, respectively.

The volume of costs by segments demonstrated an almost equivalent contribution of the state and commercial segments to total sales.

In 2020, the expenses of the population of the Russian Federation on AEDs amounted to 2873 million rubles, the growth of the commercial segment was 1% in monetary terms and 2% in physical terms. More than a quarter (27%) of the costs were for LEV, which in physical terms occupied only 9% of the market. Despite the increase in the number of daily doses by 19%, in monetary terms, LEV showed a negative trend of 2%. Lamotrigine became the leader of sales growth by 33% in monetary terms and took market shares of 8 and 18% in physical and monetary terms, respec-

Таблица 3. Структура реализации противоэпилептических препаратов в РФ (тыс. руб.) в 2020 г.
Table 3. The sales structure of antiepileptic drugs in the Russian Federation (thousand rubles) in 2020

Препараты Drugs	Общий объем рынка Total volume of the market			Льготный сегмент Subsidized segment			Коммерческий сегмент Commercial segment		
	nDDD	рост за год annual growth, %	доля рынка market share, %	nDDD	рост за год annual growth, %	доля рынка market share, %	nDDD	рост за год annual growth, %	доля рынка market share, %
Вальпроаты Valproates	1 611 332	0	28	996 498	-2	34	614 834	3	21
Карбамазепин Carbamazepine	378 553	-7	7	90 815	-12	3	287 738	-5	10
Барбитураты Barbiturates	25 770	-10	1	7 670	-60	0,2	18 101	-8	1
Леветирацетам Levetiracetam	1 422 914	-7	25	644 321	9	22	778 682	-2	27
Ламотриджин Lamotrigine	601 837	32	10	95 317	26	3	506 520	33	18
Топирамат Topiramate	346 223	-4	6	186 211	-10	6	160 022	5	6
Другие / Others	1 320 058	19	23	870 505	24	31,8	507 453	11	18
<i>Итого / Total</i>	<i>5 706 687</i>	<i>2.6</i>	<i>100</i>	<i>2 891 337</i>	<i>7</i>	<i>100</i>	<i>2 873 350</i>	<i>1</i>	<i>100</i>

Таблица 4. Структура реализации противоэпилептических препаратов в РФ в nDDD (количество установленных суточных доз × 1000) в 2020 г.

Table 4. The sales structure of antiepileptic drugs implementation in the Russian Federation in nDDD (number of defined daily doses × 1000) in 2020

Препараты Drugs	Общий объем рынка Total volume of the market			Льготный сегмент Subsidized segment			Коммерческий сегмент Commercial segment		
	nDDD	рост за год annual growth, %	доля рынка market share, %	nDDD	рост за год annual growth, %	доля рынка market share, %	nDDD	рост за год annual growth, %	доля рынка market share, %
Вальпроаты Valproates	68 559	4	36	35 976	3	40	31 088	5	30
Карбамазепин Carbamazepine	51 907	-7	27	16 661	-11	19	35 246	-5	35
Барбитураты Barbiturates	4 886	-11	3	1 460	-7	2	3 425	-12	3
Леветирацетам Levetiracetam	18 183	16	9	8 637	13	10	9 546	19	9
Ламотриджин Lamotrigine	12 300	21	6	4 371	25	5	7 929	19	8
Топирамат Topiramate	11 168	4	6	7 608	8	9	3 560	-3	3
Другие / Others	25 756	10	13	14 575	13	15	11 181	6	12
<i>Итого / Total</i>	<i>192 759</i>	<i>3</i>	<i>100</i>	<i>89 288</i>	<i>3,7</i>	<i>100</i>	<i>101 975</i>	<i>2</i>	<i>100</i>

генерических препаратов. Так, индекс обновления в группе ЛЕВ составил 0.38. Схожую динамику в 2020 г. продемонстрировал топирамат (ТОП): падение в денежном выражении на 4 % отразилось ростом на 4 % в натуральном выражении. Лидером роста доли рынка стал ламотриджин (ЛТЖ). Рост в денежном показателе составил 32 % и 21 % – в натуральном. Разница в 11 пунктов свидетельствует об увеличении цены, потому как ЛТЖ, в отличие от вышеупомянутых МНН, отсутствует в списке ЖНВЛП, следовательно, торговая наценка на препараты данной группы не регламентируется. Доли рынка ЛТЖ составили 6 и 10 % в натуральном и денежном выражениях соответственно. Рост затрат на ПЭП других групп, в том числе на наиболее дорогие новейшие антиконвульсанты, в денежном эквиваленте составил 19 %. Доля рынка этой группы составила 13 и 23 % в натуральном и денежном выражении соответственно.

Объем затрат по сегментам демонстрировал практически равнозначный вклад государственного и коммерческого сегментов в общий объем продаж.

В 2020 г. расходы населения РФ на ПЭП составили 2873 млн руб., рост коммерческого сегмента составил 1 % в денежном выражении и 2 % – в натуральном. Более четверти (27 %) затрат пришлось на препараты ЛЕВ, которые в натуральном выражении заняли всего 9 % рынка. Несмотря на рост числа суточных доз на 19 %, в денежном выражении ЛЕВ показал отрицательную динамику в 2 %. Лидером роста продаж на 33 % в денежном выражении стал ЛТЖ и занял доли рынка в 8 и 18 % в натуральном и денежном выражении соответственно. ЛТЖ не отнесен к списку ЖНВЛП и ограничен к закупу в льготном сегменте, что объясняет пятикратную разницу в денежном эквиваленте между коммерческим и льготным сегментами. В структуре продаж ПЭП доли КБЗ и БАРБ снижались на 5 и 8 % соответственно. Препараты группы ВПК с долей рынка 30 и 21 % в натуральном и денежном выражении соответственно показали рост на 3 %, несмотря на существенное ограничение с 2019 г. показаний к применению у лиц женского пола детородного возраста.

Правовая база государственных гарантий в области лекарственного обеспечения (ЛО), социальная ориентация вектора развития общества, национальные проекты в области здравоохранения, амбициозные ведомственные задачи [14] и, безусловно, в первую очередь обращение пациентов в медицинские организации за гарантированным государством [15] ЛО стимулируют рост

тивно. Lamotrigine is not included in the LVED and is restricted to purchase in the subsidized segment, which explains the five-fold difference in monetary terms between the commercial and subsidized segments. In the structure of AEDs sales, the shares of CBZ and BRBs decreased by 5 and 8%, respectively. Valproates with a market share of 30 and 21% in physical and monetary terms, respectively, showed an increase of 3%, despite the significant restriction from 2019 of indications for use in women of childbearing age.

The legal framework of state guarantees in drug provision, social orientation of the vector of society development, national projects in the field of healthcare, ambitious departmental tasks [14] and, of course, in first place, the seeking of patients for medical facilities for state-guaranteed drug provision [15] stimulate the growth of government expenditures on drugs of the studied group.

In 2020, the volume of the subsidized segment of the AEDs market in the Russian Federation amounted to 2.9 billion rubles, the growth for the year amounted to 7 and 3.7% in monetary and physical terms, respectively. The latest generation of AEDs accounted for 30% of the segment in monetary terms and 16% in physical terms, which indicates a small cohort of patients in relative terms, whose therapy accounts for one third (30%) of all costs for pharmaceutical benefits. Valproates accounted for 34 and 40% of the subsidized segment in monetary and physical terms, respectively. The negative dynamics of valproates in monetary terms and positive in physical terms indicates an orientation towards the purchase of ever cheaper generic drugs. The growth of expenses on LEV amounted to 9%, the share of LEV was 10 and 22% in absolute and relative terms.

The analysis of AEDs that occupy more than 84% of the AED market in monetary terms by the contribution of original drugs to the sales structure (Table 5) showed that the commercial segment remains the predominant sales segment of original medicines, except for CBZ (Tegretol, Novartis, Switzerland), which is sold mainly in the subsidized segment. Thus, the share of original drugs in the sales structure of the commercial segment varies from 41 to 76% in monetary terms and from 64 to 76% in physical terms. In the monetary terms in the total volume the maximum market share (52%) in its own group was occupied by the original drug VPA (Depakine, Sanofi, France). In general, the share of the studied original drugs in the sales structure amounted to 26% in physical terms and 41% in monetary terms.

Таблица 5. Доля оригинальных препаратов в сегменте продаж, %
Table 5. The share of original drugs in the sales segment, %

Препараты Drugs	В денежном выражении In monetary terms			В натуральном выражении (nDDD) In natural terms (nDDD)		
	общий объ- ем рынка total volume of the market	льготный сегмент subsidized segment	коммер- ческий сегмент commercial segment	общий объ- ем рынка total volume of the market	льготный сегмент subsidized segment	коммер- ческий сегмент commercial segment
Вальпроаты (Депакин) Valproates (Depakine)	70	66	76	53	35	76
Карbamазепин (Тегретол) Carbamazepine (Tegretol)	4	13	4	0,2	3	0,5
Леветирацетам (Кеппра) Levetiracetam (Keppra)	47	18	72	36	11	61
Ламотриджин (Ламиктал) Lamotrigine (Lamictal)	57	21	64	28	5	41
Топирамат (Топамакс) Topiramate (Topamax)	52	42	64	27	17	48

государственных расходов на препараты исследуемой группы.

В 2020 г. объем льготного сегмента рынка ПЭП в РФ составил 2,9 млрд руб., рост за год составил 7 и 3,7 % в денежном и натуральном выражении соответственно. На ПЭП новейшего поколения пришлось 30 % сегмента в денежном эквиваленте и 16 % – в натуральном, что свидетельствует о небольшой в относительных показателях когорте пациентов, на терапию которых приходится треть (30 %) всех затрат на льготное лекарственное обеспечение. Препараты ВПК составили 34 и 40 % льготного сегмента в денежном и натуральном выражении соответственно. Отрицательная динамика ВПК в денежном выражении и положительная в натуральном свидетельствует об ориентации на закуп все более дешевых генерических препаратов. Рост расходов на ЛЕВ составил 9 %, доля ЛЕВ – 10 и 22 % в абсолютных и относительных величинах.

Анализ ПЭП, занимающих более 84 % рынка ПЭП в денежном эквиваленте по вкладу оригинальных препаратов в структуру реализации (табл. 5), показал, что преобладающим сегментом продаж оригинальных препаратов остается коммерческий сегмент, кроме КБЗ (Тегретол, Novartis, Швейцария), который реализуется в основном в льготном сегменте. Так, доля оригинальных препаратов в структуре реализации коммерческого сегмента варьирует от 41 до 76 % в денежном выражении и от 64 до 76 % – в натуральном. Максимальную долю рынка (52 %) в своей группе в общем объеме в денежном эквива-

CONCLUSION

An analysis of the range of antiepileptic drugs on the Russian market showed a sufficient assortment of AEDs of the 1st and 2nd generations and an insufficient number of the latest AEDs. It has been established that the largest share (50%) of the range of anticonvulsants in the Russian pharmaceutical market is represented by Russian manufacturers, while India makes the maximum contribution to the structure of imports (11%).

Valproates (36%) and carbamazepine (27%) continued to hold the leading positions in consumption in 2020, though the structure of AED consumption has been changing in recent years. The share of the newest anticonvulsants was 13% in physical and 23% in monetary terms, respectively, and the cost of the newest anticonvulsants increased by 19%.

The growth driver of the AED market is the subsidized segment. The growth of public spending on antiepileptic therapy, despite the entry into the market of ever cheaper generic drugs, was provided by drugs of new and latest generations, the price of which differs up to a hundred times from traditional basic AEDs.

The revealed dynamics of AED sales, the social orientation of the policy of the Russian state, and the legal norms for pharmaceutical benefits for patients with epilepsy with all drugs suggest a further increase in government expenditures on AEDs in the coming years.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ленте занял оригинальный препарат ВПК (Депакин, Sanofi, Франция). В целом доля исследуемых оригинальных препаратов в структуре реализации составила 26 % в натуральном и 41 % в денежном выражении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ ассортимента противоэpileптических препаратов на рынке РФ показал достаточную ассортиментную насыщенность ПЭП 1 и 2-го поколений и недостаточное количество новейших ПЭП. Установлено, что наибольшая доля (50 %) ассортимента противосудорожных препаратов на российском фармацевтическом рынке представлена российскими предприятиями-производителями, при этом в структуру импорта максимальный вклад вносит Индия (11 %).

Лидирующие позиции в потреблении в 2020 г. продолжили удерживать вальпроаты (36 %) и карбамазепин (27 %), однако структура потребления ПЭП в последние годы меняется. Доля новей-

ших антиконвульсантов составила 13 % в натуральном и 23 % денежном выражении соответственно, рост затрат на новейшие антиконвульсанты составил 19 %.

Драйвер роста рынка ПЭП – льготный сегмент. Рост государственных расходов на противоэpileптическую терапию, несмотря на выход на рынок все более дешевых генерических препаратов, обеспечивали препараты нового и новейшего поколений, цена которых отличается до сотни раз от традиционных базовых ПЭП.

Выявленная динамика продаж ПЭП, социальная направленность политики российского государства и правовые нормы льготного лекарственного обеспечения больных эpileпсией всеми лекарственными препаратами позволяют предположить дальнейший рост государственных расходов на ПЭП в ближайшие годы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мухин К.Ю. Определение и классификация эpileпсии. Проект Классификации эpileптических приступов 2016 года // Русский журнал детской неврологии. 2017;12(1):8-20. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-08-20.
2. Карлов В.А. Эpileптология – XX век // Эpileпсия и пароксизмальные состояния. 2014;6(2):72-79.
3. Авакян Г.Н. Отечественная эpileптология: проблемы и возможные пути развития. Эpileптология в системе нейронаук: сб. материалов конф. / под ред. Н.Г. Незнанова, В.А. Михайлова. СПб., 2015. С. 4–5.
4. Perucca E., Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults // *Lancet Neurol.* 2011;10(5):446-456. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70047-3.
5. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F. et al. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies // *Epilepsia.* 2008;49(7):1239-1276. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x.
6. Zaccara G., Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs // *Epileptic Disord.* 2014;16(4):409-431. DOI: 10.1684/epd.2014.0714.
7. Schmidt D. Drug treatment strategies for epilepsy revisited: starting early or late? One drug or several drugs? // *Epileptic Disord.* 2016;18(4):356-566. DOI: 10.1684/epd.2016.0882.
8. Lamberink H.J., Otte W.M., Geerts A.T. et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis // *Lan-*

REFERENCES

1. Mukhin K.Yu. Definition and classification of epilepsy. Classification of epileptic seizures 2016. *Russian Journal of Child Neurology.* 2017;12(1):8-20. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-08-20. (In Russ.)
2. Karlov V.A. Epileptology – XX century. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2014;6(2):72-79. (In Russ.)
3. Avakyan G.N. (2015). Domestic epileptology: problems and possible ways of development. *Epileptology in the System of Neurosciences: collection of materials conf.*; ed. N.G. Neznanova, V.A. Mikhailov. St. Petersburg, pp. 4–5. (In Russ.)
4. Perucca E., Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol.* 2011;10(5):446-456. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70047-3.
5. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F. et al. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008;49(7):1239-1276. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x.
6. Zaccara G., Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord.* 2014;16(4):409-431. DOI: 10.1684/epd.2014.0714.
7. Schmidt D. Drug treatment strategies for epilepsy revisited: starting early or late? One drug or several drugs? *Epileptic Disord.* 2016;18(4):356-566. DOI: 10.1684/epd.2016.0882.
8. Lamberink H.J., Otte W.M., Geerts A.T. et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):523-531. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30114-X.

- cet Neurol. 2017;16(7):523-531. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30114-X.
9. Löscher W., Klein P. The feast and famine: Epilepsy treatment and treatment gaps in early 21st century // *Neuropharmacology*. 2020;170(15):108055. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108055.
 10. Липатова Л.В. Клиническое значение фармакокинетического профиля АЭП третьего поколения // *Вестн. Рос. воен.-мед. академии*. 2018;20 3(63):143-144.
 11. Vasilets L.A., Mokh V.P., Plekhanova L.G. Antiarrhythmic and vasodilator actions of the antioxidant phenozan during acute ischemia and reperfusion // *Bull. Exper. Biol. Med.* 1988;106:1558-1561.
 12. WHO Pharmaceuticals NEWSLETTER. 2015. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/who-pharmaceuticals-newsletter---n-5-2015> (дата обращения: 16.09.2022).
 13. Распоряжение Правительства РФ от 1 июля 2019 г. № 1415-р. URL: <http://static.government.ru/media/files/QLAdYj4f7eMArD3cAuFFez3b58eNVnSU.pdf> (дата обращения: 16.09.2022).
 14. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года: Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204. URL: www.kremlin.ru/acts/bank/43027 (дата обращения: 16.09.2022).
 15. О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения: постановление Правительства РФ от 30.07.1994 № 890. URL: <http://government.ru/docs/all/11699/> (дата обращения: 16.09.2022).
 9. Löscher W., Klein P. The feast and famine: Epilepsy treatment and treatment gaps in early 21st century. *Neuropharmacology*. 2020;170(15):108055. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108055.
 10. Lipatova L.V. Clinical significance of the pharmacokinetic profile of third-generation AEDs. *Vestn. Rus. Military-Med. Academy*. 2018;20 3(63):143-144. (In Russ.)
 11. Vasilets L.A., Mokh V.P., Plekhanova L.G. Antiarrhythmic and vasodilator actions of the antioxidant phenozan during acute ischemia and reperfusion. *Bull. Exper. Biol. Med.* 1988;106:1558-1561.
 12. WHO Pharmaceuticals NEWSLETTER. 2015. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/who-pharmaceuticals-newsletter---n-5-2015> (accessed 16.09.2022).
 13. Decree of the Government of the Russian Federation of July 1, 2019 No. 1415-r. URL: <http://static.government.ru/media/files/QLAdYj4f7eMArD3cAuFFez3b58eNVnSU.pdf> (accessed 16.09.2022).
 14. On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024: Decree of the President of the Russian Federation dated May 7, 2018 No. 204. URL: www.kremlin.ru/acts/bank/43027 (accessed 16.09.2022).
 15. On State support for the development of the medical industry and improving the provision of medicines and medical products to the population and medical facilities: Decree of the Government of the Russian Federation No. 890 of 30.07.1994. URL: <http://government.ru/docs/all/11699/> (accessed 16.09.2022).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Романов Антон Сергеевич – аспирант кафедры фармации ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия.

Шарахова Елена Филипповна – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой фармации ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Anton S. Romanov – Post-graduate Student, Department of Pharmacy, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Elena F. Sharakhova – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Head, Department of Pharmacy, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Значение N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа в развитии диастолической дисфункции левого желудочка при сахарном диабете типа 2

Д.В. Гражданкина¹, А.А. Демин¹, И.А. Бондарь¹, С.В. Иванов²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДД ЛЖ) ассоциирована с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса. Данный фенотип ХСН наиболее распространен у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2). Актуально изучение взаимосвязи ДД ЛЖ у больных СД2 с уровнем N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) – биомаркера ХСН, а также другими клинико-лабораторными и эхокардиографическими параметрами.

Ц е л ь . Определить значение NT-proBNP и других факторов в развитии ДД ЛЖ при СД2 в отдаленном периоде наблюдения.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование включено 94 больных СД2 в возрасте от 40 до 65 лет (65 % женщин). Все больные имели артериальную гипертензию (АГ), ожирение или избыток массы тела и не имели признаков ХСН III–IV функционального класса, фракции выброса (ФВ) ЛЖ < 50 %. У 37 больных была стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС). Больным проводили клинико-лабораторное обследование, эхокардиографию, определяли концентрацию NT-proBNP. Через 8.8 ± 0.72 года 41 больного СД2 обследовали повторно с оценкой клинических, биохимических параметров и ЭхоКГ. Для диагностики ДД ЛЖ исходно использовали национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности по диагностике и лечению ХСН 2009 г., через 8.8 ± 0.72 года – клинические рекомендации Российского кардиологического общества (РКО) по ХСН 2020 г. Поиск факторов, определяющих наличие ДД ЛЖ в отдаленном периоде, осуществляли методом логистической регрессии и ROC-анализа.

Р е з у л ь т а т ы . Исходно у больных СД2 ДД ЛЖ выявлена в 81.9 % случаев и была взаимосвязана с наличием ИБС и длительностью АГ. Больные СД2 с ДД ЛЖ по сравнению с больными СД2 без ДД ЛЖ не отличались по уровню NT-proBNP (30.6 пг/мл [20; 83.4] vs 36.7 пг/мл [20; 71.1]), $p = 0.7$). Через 8.8 ± 0.72 года ДД ЛЖ выявлена у 51.2 % больных СД2 по критериям РКО 2020 г. Больных СД2 разделили на 2 группы: с ДД ЛЖ (1-я группа) и без ДД ЛЖ (2-я группа). Больные 1-й и 2-й группы различались по длительности диабета (20 лет [16; 25] vs 17.5 года [14.5; 20.5], $p = 0.04$), индексу массы тела (ИМТ) (33.9 кг/м² [31.2; 37.4] vs 32.2 кг/м² [27.4; 34.7], $p = 0.03$), индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (94.8 г/м² [82.5; 107] vs 73.9 г/м² [71; 82.7], $p < 0.01$) и были сопоставимы по показателям углеводного, липидного обмена, функции почек. По сравнению со 2-й группой, в 1-й группе был выше исходный уровень NT-proBNP (47.3 пг/мл [23.4; 111] vs 20 пг/мл [20; 20.3], $p < 0.01$), исходный ИМТ (34.6 кг/м² [30; 38] vs 31.2 кг/м² [29.6; 33.7], $p = 0.04$) и ИММЛЖ (101.1 ± 1 г/м² vs 86.3 ± 14.1 г/м², $p = 0.02$). Методом логистической регрессии выявлено, что наличие ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде ассоциировано с исходным уровнем NT-proBNP ($p = 0.03$), ИМТ ($p = 0.04$) и ИММЛЖ ($p = 0.01$). Исходный уровень NT-proBNP > 31.2 пг/мл показал чувствительность 66.7 % и специфичность 100 % в отношении наличия ДД ЛЖ у больных СД2 через 8.8 ± 0.72 года наблюдения.

З а к л ю ч е н и е . Наличие ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения у больных СД2 взаимосвязано с исходным увеличением уровня NT-proBNP, особенно в сочетании с исходным увеличением ИММЛЖ и ИМТ, при этом уровень NT-proBNP более 31.2 пг/мл может рассматриваться как прогностический маркер диастолической дисфункции ЛЖ у больных СД2 через 8.8 ± 0.72 года наблюдения с чувствительностью 66.7 % и специфичностью 100 %.

Поступила в редакцию 27.05.2022
Прошла рецензирование 27.06.2022
Принята к публикации 15.07.2022

Автор, ответственный за переписку
Гражданкина Дарья Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: graghdankina@rambler.ru

Received 27.05.2022
Revised 27.06.2022
Accepted 15.07.2022

Corresponding author
Darya V. Grazhdankina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: graghdankina@rambler.ru

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, диастолическая дисфункция левого желудочка, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP), эхокардиография.

Образец цитирования: Гражданкина Д.В., Демин А.А., Бондарь И.А., Иванов С.В. Значение N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа в развитии диастолической дисфункции левого желудочка при сахарном диабете типа 2 // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):61-76. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-61-76

Significance of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the development of left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus

D.V. Grazhdankina¹, A.A. Demin¹, I.A. Bondar¹, S.V. Ivanov²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Left ventricular diastolic dysfunction (LV DD) is associated with the development of chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction. This CHF phenotype is most common in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). It is relevant to study the relationship between LV DD in patients with T2DM and the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), as a CHF biomarker, and other clinical, laboratory and echocardiographic parameters.

Aim. To determine the significance of NT-proBNP and other factors in the development of LV DD in T2DM in the long-term follow-up period.

Materials and methods. The study included 94 patients with T2DM aged 40 to 65 years (65% women). All patients had arterial hypertension (AH), obese or overweight and had no signs of NYHA class III–IV CHF, LV ejection fraction (EF) < 50%. 37 patients had stable coronary artery disease (SCAD). Patients underwent clinical and laboratory examination, echocardiography. The concentration of NT-proBNP was determined. After 8.8 ± 0.72 years, 41 patients with T2DM were examined again with an assessment of clinical, biochemical and echocardiographic parameters. At baseline the 2009 National Guidelines of the Society of Cardiology of the Russian Federation and the Society of Heart Failure Specialists for the diagnosis and treatment of CHF were used for the diagnosis of LV DD. After 8.8 ± 0.72 years, the 2020 Clinical Guidelines of the Russian Society of Cardiology (RSC) for CHF were used for the diagnosis of LV DD. The search for factors that determine the presence of LV DD in the long-term period was carried out using logistic regression and ROC analysis.

Results. At baseline LV DD was detected in 81.9% of cases in patients with T2DM and correlated with the presence of SCAD and the duration of AH. T2DM patients with LV DD compared with patients without LV DD did not differ in the level of NT-proBNP (30.6 pg/ml [20; 83.4] vs 36.7 pg/ml [20; 71.1]), $p = 0.7$). After 8.8 ± 0.72 years, LV DD was detected in 51.2% of patients with T2DM according to the 2020 Clinical Guidelines of the RSC. Patients with T2DM were divided into 2 groups: with LV DD (group 1) and without LV DD (group 2). Patients of the first and second groups differed in duration of diabetes (20 years [16; 25] vs 17.5 years [14.5; 20.5], $p = 0.04$), body mass index (BMI) (33.9 kg/m^2 [31.2; 37.4] vs 32.2 kg/m^2 [27.4; 34.7], $p = 0.03$), left ventricular mass index (LVMI) (94.8 g/m^2 [82.5; 107] vs 73.9 g/m^2 [71; 82.7], $p < 0.01$) and were comparable in terms of carbohydrate, lipid metabolism, and kidney function. Compared to the second group, the first group had the higher baseline level of NT-proBNP (47.3 pg/ml [23.4; 111] vs 20 pg/ml [20; 20.3], $p < 0.01$), higher baseline BMI (34.6 kg/m^2 [30; 38] vs 31.2 kg/m^2 [29.6; 33.7], $p = 0.04$) and higher baseline LVMI ($101.1 \pm 14.1 \text{ g/m}^2$ vs $86.3 \pm 14.1 \text{ g/m}^2$, $p = 0.02$). The logistic regression revealed that in patients with T2DM the presence of LV DD in the long-term period is associated with the level of NT-proBNP ($p = 0.03$), baseline BMI ($p = 0.04$), baseline LVMI ($p = 0.01$). The baseline level of NT-proBNP > 31.2 pg/ml showed a sensitivity of 66.7% and a specificity of 100% for the presence of LV DD in patients with T2DM after 8.8 ± 0.72 years of follow-up.

Conclusion. In the long-term follow-up period the presence of LV DD in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with the increased baseline level of NT-proBNP, especially in combination with the increased baseline LVMI and BMI values, while the level of NT-proBNP > 31.2 pg/ml can be considered as a prognostic marker of LV DD in patients with T2DM after 8.8 ± 0.72 years of follow-up with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 100%.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, left ventricular diastolic dysfunction, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), echocardiography.

Citation example: Grazhdankina D.V., Demin A.A., Bondar I.A., Ivanov S.V. Significance of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the development of left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):61-76. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-61-76

ВВЕДЕНИЕ

По данным Федерального регистра больных сахарным диабетом в Российской Федерации, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является главной причиной смерти больных сахарным диабетом типа 2 (СД2) [1]. В последнее десятилетие ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) становится все более распространенной и составляет 56 % среди всех случаев сердечной недостаточности. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДД ЛЖ) является одним из факторов развития ХСНсФВ [2]. ДД ЛЖ развивается вследствие нарушения расслабления миокарда, повышения его жесткости, что приводит к увеличению конечного диастолического давления в полости ЛЖ [3, 4].

Традиционно ДД ЛЖ устанавливается с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой нескольких ЭхоКГ параметров, так как ни один из них не является достаточно точным и воспроизводимым [5]. Бессимптомная ДД ЛЖ связана со значительным риском развития ХСН, что указывает на необходимость разработки раннего эффективного терапевтического вмешательства [6]. Кроме того, обнаружена устойчивая связь между ДД ЛЖ и увеличением вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в популяции с различными факторами риска и распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Поэтому актуальным является поиск факторов, взаимосвязанных с ДД ЛЖ у больных СД2 и сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС). Представляет интерес изучение взаимосвязи ДД ЛЖ при СД2 с уровнем N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) – биомаркера ХСНсФВ. В общепопуляционном исследовании NT-proBNP в комбинации с высокочувствительным тропонином Т показал свою диагностическую ценность для выявления ДД ЛЖ в дополнение к клиническим факторам риска [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить роль NT-proBNP и других факторов в развитии ДД ЛЖ при СД2 в отдаленном периоде наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное одноцентровое сравнительное исследование.

Критерии включения в исследование: больные СД2 с факторами риска сердечно-сосудистых

INTRODUCTION

According to the Federal Diabetes Register of the Russian Federation, chronic heart failure (CHF) is the main cause of death in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [1]. In the last decade, CHF with preserved ejection fraction (CHFpEF) has become increasingly common and accounts for 56% of all cases of heart failure. Left ventricular diastolic dysfunction (LV DD) is one of the factors in the development of CHFpEF [2]. LV DD develops due to an impairment of relaxation of myocardium, an increase in its stiffness, which leads to an elevation of left ventricular diastolic pressure [3, 4].

Traditionally, LV DD is established using echocardiography with the assessment of several echocardiographic parameters, since none of them is sufficiently accurate and reproducible [5]. Asymptomatic LV DD is associated with a significant risk of CHF, which indicates the need to develop an early effective therapeutic intervention [6]. In addition, a stable relationship was found between LV DD and an increase in the likelihood of adverse cardiovascular events in a population with various risk factors and the prevalence of cardiovascular diseases [7]. Therefore, it is relevant to search for factors related to LV DD in patients with T2DM and concomitant diseases, such as arterial hypertension (AH), obesity, stable coronary artery disease (SCAD). It is of interest to study the relationship of LV DD in T2DM with the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), a biomarker of CHFpEF. In a population-based study, NT-proBNP in combination with high sensitivity cardiac troponin T showed its diagnostic value for detecting LV DD in addition to clinical risk factors [8].

AIM OF THE RESEARCH

To determine the role of NT-proBNP and other factors in the development of LV DD in T2DM over the long-term follow-up period.

MATERIALS AND METHODS

A prospective single-center comparative study was carried out.

Inclusionary criteria: T2DM patients with risk factors for cardiovascular diseases (CVD) (AH, dyslipidemia, obesity), the presence or absence of SCAD, lower extremities peripheral arterial disease (PAD), acute cerebrovascular accident (ACA) in a history.

Exclusionary criteria: NYHA class III–IV CHF, chronic or persistent atrial fibrillation, lung diseases with respiratory failure, stages 3–5 chronic kidney disease (CKD), severe concomitant diseases, and a

заболеваний (ССЗ) (АГ, дислипидемия, ожирение), наличие или отсутствие СИБС, заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

Критерии исключения из исследования: наличие ХСН III–IV функционального класса, постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий, заболевания легких с дыхательной недостаточностью, хроническая болезнь почек (ХБП) стадии 3–5, тяжелые сопутствующие заболевания, сниженная или умеренно сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по данным ЭхоКГ.

В 2009–2011 гг. на базе эндокринологического и кардиологического отделений ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» обследовано 94 больных СД2 (65 % женщин). АГ исходно была у всех больных СД2, ОНМК в анамнезе – у 6 чел., ЗАНК – у 9 чел., СИБС – у 37 чел. (18 из них перенесли инфаркт миокарда).

Больным СД2 проводили полное клиническое и лабораторное обследование. К начальным проявлениям ХСН относили появление одышки, усталости, учащенного сердцебиения при привычной физической нагрузке.

Плазменную концентрацию NT-proBNP определяли методом ферментного иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Immulite 2000 (Siemens) с использованием наборов той же фирмы в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России.

ЭхоКГ выполняли на аппарате Sonoline G50 (Siemens). Оценку трансмитрального кровотока проводили в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Диастолическое наполнение ЛЖ определяли по максимальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения (Е), максимальной скорости кровотока во время систолы предсердий (А), отношению Е/А, времени изоволюметрического расслабления (IVRT), времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT). Нарушение диастолического наполнения по I типу устанавливали при уменьшении соотношения $E/A < 0.8$, увеличении $IVRT > 88$ мс и $DT > 220$ мс; по II типу – при отношении $E/A = 0.8–2$, $DT = 160–240$ мс [9]. Систолическую функцию ЛЖ оценивали по показателю ФВ ЛЖ с использованием метода Симпсона (Simpson). Гипертрофию ЛЖ определяли по индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) более 95 г/м^2 у женщин

reduced or mildly reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) according to echocardiography.

In 2009–2011, 94 patients with T2DM (65% women) were examined on the basis of the Endocrinological and Cardiological Departments of the Novosibirsk Regional Clinical Hospital. At baseline, hypertension was present in all T2DM patients, ACA in a history in 6 people, lower extremities PAD in 9 people, and SCAD in 37 people (18 of whom had a myocardial infarction).

Patients with T2DM underwent a general clinical and laboratory examination. The baseline signs of CHF included the appearance of shortness of breath, fatigue, and tachyarrhythmia on habitual exertion.

The plasma concentration of NT-proBNP was determined by chemiluminescence enzyme immunoassay on an Immulite 2000 analyzer (Siemens) using reagents of the same company in the clinical diagnostic laboratory of the Novosibirsk Tuberculosis Research Institute.

Echocardiography was performed on a Sonoline G50 (Siemens) apparatus. The transmitral flow was evaluated in the pulsed Doppler mode from the apical four-chamber view. LV diastolic filling was determined by the maximum early filling velocity (E), the maximum atrial filling (A), the E/A ratio, isovolumetric relaxation time (IVRT), and shortened time of early filling (DT). Type I impaired diastolic filling was established at the $E/A \text{ ratio} < 0.8$, at $IVRT > 88$ ms and $DT > 220$ ms; type II impaired diastolic filling was established at the $E/A \text{ ratio} = 0.8–2$, $DT = 160–240$ ms [9]. LV systolic function was assessed by LV ejection fraction (LV EF) using the Simpson's method. LV hypertrophy was determined by the LV mass index (LVMI) of more than 95 г/м^2 in women and more than 115 г/м^2 in men. The LV relative wall thickness (LV WT) was calculated using the formula $(2 \times \text{LVPW}) / \text{LV EDD}$, where LVPW is the LV posterior wall thickness; EDD is the LV end-diastolic dimension. In the absence of LV hypertrophy, $LV \text{ WT} \leq 0.42 \text{ cm}$ was considered as normal LV geometry, $LV \text{ WT} \geq 0.42 \text{ cm}$ – as LV concentric remodeling. In the presence of LV hypertrophy, $LV \text{ WT} \geq 0.42 \text{ cm}$ was interpreted as concentric LV hypertrophy, $LV \text{ WT} \leq 0.42 \text{ cm}$ – as eccentric LV hypertrophy [10].

After 8.8 ± 0.72 years, again, 41 patients with T2DM underwent clinical and laboratory examination and echocardiography on a GE Vivid 9 (General Electric) ultrasound machine. In addition to the echocardiography parameters described above, left atrium volume was determined by the biplane Simpson's method and indexed by the surface area of the patient's body. The septal and lateral mitral annulus

и более 115 г/м² у мужчин. Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ) рассчитывали по формуле $(2 \times \text{ЗСЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}$, где ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; КДР – конечный диастолический размер. При отсутствии гипертрофии ЛЖ, ОТС ЛЖ ≤ 0.42 см считалась нормальной геометрией ЛЖ, ОТС ЛЖ ≥ 0.42 см – концентрическим ремоделированием ЛЖ. При наличии гипертрофии ЛЖ ОТС ЛЖ ≥ 0.42 см трактовали как концентрическую гипертрофию ЛЖ, ОТС ЛЖ ≤ 0.42 см – как эксцентрическую гипертрофию ЛЖ [10].

Через 8.8 ± 0.72 года 41 больному СД2 проведено повторное клиничко-лабораторное обследование и ЭхоКГ на аппарате GE Vivid 9 (General Electric). В дополнение к описанным ЭхоКГ параметрам определяли объем левого предсердия методом дисков и индексировали на площадь поверхности тела больного. Измеряли септальную и латеральную скорость движения митрального кольца в диастолу (e'), отношение пиковой ранней скорости трансмитрального кровотока к среднему значению скорости движения митрального кольца в диастолу (E/e'), максимальную скорость трикуспидальной регургитации (TR). Диастолическую дисфункцию ЛЖ устанавливали согласно критериям, указанным в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) по ХСН 2020 г. [2].

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации (2013). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ данных выполнен в центре «Биостатистика» с помощью пакетов SAS 9.4, STATISTICA 13 и SPSS-26. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0.05$. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения при нормальном распределении признаков ($M \pm sd$), в виде медианы и 25–75% квартилей ($Me [Q1; Q3]$) – при отличном от нормального распределении признаков, качественные данные – в процентах. Гипотезу о равенстве групповых средних и дисперсий всех количественных признаков проверяли с помощью дисперсионного анализа, критериев Краскела – Уоллиса и Ван дер Вардена. Взаимосвязь между парами дискретных качественных признаков исследо-

diastolic velocity (e'), the ratio of the peak early velocity of transmitral flow to the mean value of diastolic mitral annulus velocity (E/e'), the maximum velocity of tricuspid regurgitation (TR) were measured. LV diastolic dysfunction was determined according to the 2020 Clinical Guidelines of the Russian Society of Cardiology (RSC) for CHF [2].

The study was approved by the Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University and corresponded to the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). All patients signed an informed consent to participate in the study.

Statistical data analysis was performed at the Biostatistics Centre using the SAS 9.4, STATISTICA 13 and SPSS-26 software packages. The null hypothesis was rejected at $p < 0.05$. Checking of the normality of the distribution of quantitative variables was carried out using the Shapiro-Wilk test. Quantitative data are presented as the mean values and standard deviation with a normal distribution of variables ($M \pm sd$), as the median and 25–75% quartiles ($Me [Q1; Q3]$) with a non-normal distribution of variables, qualitative data are given as a percentage. The hypothesis of equality of group means and variances of all quantitative traits was tested using analysis of variance, the Kruskal-Wallis and Van der Waerden test. The relationship between pairs of discrete qualitative traits was studied using the analysis of contingency tables. In the long-term follow-up period, by the method of logistic regression with a step-by-step algorithm of inclusion and exclusion of predictors, the factors related to the presence of LV DD in patients with T2DM were identified. The threshold level of factors associated with the presence of LV DD was determined using ROC analysis.

RESULTS

At baseline, LV DD was detected in 77 patients with T2DM (81.9%), of which 72 people had type I, and 5 people – type II LV DD. T2DM patients with LV DD were more likely to have SCAD than T2DM patients without LV DD (46.7% vs 5.9%, $p < 0.01$), as well as a longer duration of AH (9 [5; 12] years vs 6 [4; 12] years, $p = 0.04$). T2DM patients with LV DD and without LV DD did not differ in the duration of T2DM (15 [10; 20] years vs 10 [4; 15] years, $p = 0.6$), compensation of carbohydrate metabolism by the level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) (10.3 [8.6; 11.6]% vs 9.5 [7.9; 10.4]%, $p = 0.07$), estimated glomerular filtration rate (eGFR) (77.6 ± 11.3 ml/min/1.73 m² vs 74.2 ± 13.5 ml/min/1.73 m², $p = 0.3$). LV EF was lower in T2DM patients with LV DD than in T2DM patients without LV DD (68 [63; 73]% vs 73 [70; 75]%, $p < 0.01$). T2DM patients with LV DD and

вали при использовании анализа таблиц сопряженности. Методом логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов выявляли факторы, взаимосвязанные с наличием ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения. Пороговый уровень факторов, взаимосвязанных с наличием ДД ЛЖ, определяли с помощью ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первоначальном этапе обследования ДД ЛЖ выявлена у 77 больных СД2 (81.9 %), из них у 72 чел. – по I типу, у 5 человек – по II типу. Больные СД2 с ДД ЛЖ чаще имели СИБС, чем больные СД2 без ДД ЛЖ (46.7 % vs 5.9 %, $p < 0.01$), а также большую длительность АГ (9 [5; 12] лет vs 6 [4; 12] лет, $p = 0.04$). Больные СД2 с ДД ЛЖ и без ДД ЛЖ не отличались по продолжительности СД2 (15 [10; 20] лет vs 10 [4; 15] лет, $p = 0.6$), компенсации углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (10.3 [8.6; 11.6] % vs 9.5 [7.9; 10.4] %, $p = 0.07$), расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (77.6 ± 11.3 мл/мин/ 1.73 м^2 vs 74.2 ± 13.5 мл/мин/ 1.73 м^2 , $p = 0.3$). ФВ ЛЖ была ниже у больных СД2 с ДД ЛЖ, чем у больных СД2 без ДД ЛЖ (68 [63; 73] % vs 73 [70; 75] %, $p < 0.01$). Больные СД2 с ДД ЛЖ и без ДД ЛЖ не отличались по частоте наличия начальных симптомов ХСН (46.8 % vs 23.5 %, $p = 0.08$), уровню NT-proBNP (30.6 [20; 83.4] пг/мл vs 36.7 [20; 71.1] пг/мл, $p = 0.7$), размеру левого предсердия (ЛП) (4.3 [3.9; 4.9] см vs 4.3 [3.9; 4.4] см, $p = 0.8$), частоте гипертрофии ЛЖ (40.2 % vs 29.4 %, $p = 0.4$).

Через 8.8 ± 0.72 года наблюдения клинико-лабораторное и ЭхоКГ исследование выполнено 41 больному СД2. Показатели диастолического наполнения, оцениваемые по трансмитральному кровотоку, не изменились у 30 больных СД2. У 6 больных наблюдалось ухудшение диастолического наполнения, у 5 – улучшение. Не обнаружено значимого изменения диастолического наполнения ЛЖ за длительный период наблюдения (точный критерий Фишера – 0.6, $p > 0.05$).

При оценке диастолической функции ЛЖ по критериям РКО (2020 г.) [2] ДД ЛЖ была определена у меньшего количества больных СД2 ($n = 21$; 51.2 %). У 13 чел. выявлен тип I и у 8 – тип II ДД ЛЖ. Больных СД2 разделили на 2 группы – с наличием ДД ЛЖ (1-я группа) и отсутствием ДД ЛЖ (2-я группа).

Исходные клинико-лабораторные показатели больных СД2 в зависимости от наличия или отсутствия ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблю-

without LV DD did not differ in the frequency of initial symptoms of CHF (46.8% vs 23.5%, $p = 0.08$), in the level of NT-proBNP (30.6 [20; 83.4] pg/ml vs 36.7 [20; 71.1] pg/ml, $p = 0.7$), in the left atrium (LA) size (4.3 [3.9; 4.9] cm vs 4.3 [3.9; 4.4] cm, $p = 0.8$), in the frequency of LV hypertrophy (40.2% vs 29.4%, $p = 0.4$).

After 8.8 ± 0.72 years of follow-up, a clinical and laboratory examination and echocardiography were performed in 41 patients with T2DM. Indicators of diastolic filling, estimated by transmitral flow, did not change in 30 patients with T2DM. In 6 patients, there was a deterioration of diastolic filling, in 5 – an improvement. There was no significant change in LV diastolic filling over the long-term follow-up period (Fisher's exact test was 0.6, $p > 0.05$).

When assessing LV diastolic function according to the clinical guidelines of the RSC (2020) [2], LV DD was determined in a smaller number of patients with T2DM ($n = 21$; 51.2 %). 13 patients were diagnosed with type I, and 8 patients – with type II LV DD. Patients with T2DM were divided into 2 groups – with LV DD (group 1) and without LV DD (group 2).

The baseline clinical and laboratory parameters of patients with T2DM, depending on the presence or absence of LV DD in the long-term follow-up period, are presented in Table 1. Statistically significant differences were found between groups 1 and 2 in BMI and 24-hour albuminuria, the level of NT-proBNP. There were no differences between the groups in terms of HbA_{1c} , eGFR, LV EF, and LV diastolic function parameters. The baseline LVMI was higher in group 1 patients.

Table 2 presents a comparison of clinical and laboratory parameters of patients with T2DM of the 1st and 2nd groups at the time of re-examination after 8.8 ± 0.72 years. The patients of group 1 were more likely to have the initial symptoms of CHF than the patients of group 2. But almost half of the patients in group 1 (52.4%) had no symptoms of CHF. Patients with T2DM of the 1st group had a longer duration of diabetes than patients with T2DM of the 2nd group. The frequency of macroangiopathies (SCAD, ACA history, lower extremities PAD) was comparable between the groups. The body mass index was higher in the 1st group of patients with LV DD than in the 2nd group. Groups of T2DM patients with and without LV DD were comparable in terms of carbohydrate and lipid metabolism. It was found that the majority of patients with T2DM did not achieve the target values of carbohydrate and lipid metabolism (73.2% and 82.9% of patients, respectively). Deterioration of kidney function in the long-term follow-up

Таблица 1. Исходные клинико-лабораторные и эхокардиографические показатели у больных сахарным диабетом типа 2 в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения

Table 1. The baseline clinical, laboratory, and echocardiographic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus depending on the presence or absence of left ventricular diastolic dysfunction over the long-term follow-up period

Показатель Parameter	1-я группа – больные СД2 с ДД ЛЖ Group 1 – T2DM patients with LV DD (n = 21)	2-я группа – больные СД2 без ДД ЛЖ Group 2 – T2DM patients without LV DD (n = 20)	p
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	34.6 [30; 38]	31.2 [29.6; 33.7]	0.04
Альбуминурия, мг/сут Albuminuria, mg/day	43.2 [16.4; 117.5]	14 [5.5; 30]	0.02
рСКФ, мл/мин/м ² eGFR, ml/min/m ²	75 [68; 83]	76 [72.5; 83]	0.49
HbA _{1c} /HbA _{1c} , %	9.7 [9; 11.1]	9.3 [7.7; 10.3]	0.21
NT-proBNP, пг/мл (pg/ml)	47.3 [23.4; 111]	20 [20; 20.3]	<0.0001
Размер ЛП, см / Size of the LA, cm	4.3 ± 0.6	4 ± 0.4	0.09
ФВ ЛЖ / LV EF, %	69.2 ± 6.9	70.4 ± 6.3	0.54
IVRT, мс (ms)	88 [74; 96]	92 [84; 96]	0.55
DT, мс (ms)	196.5 ± 48	198.4 ± 39.5	0.91
E/A	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0.71
ИММЛЖ, г/м ² LVMI, g/m ²	101.1 ± 1	86.3 ± 14.1	0.02
Гипертрофия ЛЖ, / LV hypertrophy n (%)	12 (57.1 %)	5 (25 %)	0.04
ОТС ЛЖ, см / LV WT, cm	0.39 [0.36; 0.41]	0.39 [0.35; 0.44]	0.11

П р и м е ч а н и е . ИМТ – индекс массы тела; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; ЛП – левое предсердие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; IVRT – время изоволюметрического расслабления; DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения; E/A – отношение пиков раннего и позднего диастолического наполнения; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенок.

N o t e . BMI – body mass index; eGFR – estimated glomerular filtration rate; HbA_{1c} – glycosylated hemoglobin; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; LA – left atrium; LV EF – left ventricular ejection fraction; IVRT – isovolumetric relaxation time; DT – shortened time of early diastolic filling; E/A – the maximum early filling velocity / maximum atrial filling velocity ratio; LVMI – left ventricular mass index; LV WT – LV relative wall thickness.

дения представлены в табл. 1. Обнаружены статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами по ИМТ и суточной альбуминурии, уровню NT-proBNP. Не выявлено отличий между группами по уровню HbA_{1c}, рСКФ, ФВ ЛЖ, параметрам диастолической функции ЛЖ. Исходный ИММЛЖ был выше у больных 1-й группы.

В табл. 2 представлено сравнение клинических и лабораторных параметров больных СД2 1-й и 2-й группы на момент повторного осмотра через 8.8 ± 0.72 года. У больных 1-й группы чаще наблюдались начальные симптомы ХСН, чем у больных 2-й группы. Но практически у половины больных 1-й группы (52.4 %) симптомы ХСН отсутствовали. Больные СД2 1-й группы имели большую длительность диабета, чем больные СД2 2-й группы. Частота макроангиопатий (СИБС, ОНМК в анамнезе, ЗАНК) была сопоставима между группами. Индекс массы тела был выше в 1-й группе больных с ДД ЛЖ, чем во 2-й группе. Группы больных СД2 с наличием и отсутствием ДД ЛЖ были сопоставимы по показате-

period was noted in 14 patients with T2DM (34.1%): 11 of them had stage 3a CKD, 3 of them had stage 3b CKD. LV DD was diagnosed in 8 patients, while it was absent in 6 patients with stage 3 CKD ($\chi^2 = 0.3$, $p = 0.585$). T2DM patients with LV DD were less likely to receive metformin (52.4 vs 90 %, $p = 0.008$). Otherwise, the treatment of patients did not differ between the groups.

When comparing the echocardiographic parameters of T2DM patients with and without LV DD (Table 3), a high incidence of pulmonary hypertension was detected in group 1, which was absent at the baseline examination. Also, LV hypertrophy was more common in group 1 compared to group 2. There were no significant differences in the types of LV geometry between the groups, but eccentric LV hypertrophy was found only in patients of group 1. LV EF was lower in the 1st group of patients with T2DM. The ascending aorta size was larger in group 1 of T2DM patients compared to group 2, which may be due to pressure overload in hypertension and obesity.

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом типа 2 в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения
Table 2. The comparative characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus depending on the presence or absence of left ventricular diastolic dysfunction over the long-term follow-up period

Показатель Parameter	1-я группа – больные СД2 с ДД ЛЖ Group 1 – T2DM patients with LV DD (n = 21)	2-я группа – больные СД2 без ДД ЛЖ Group 2 – T2DM patients without LV DD (n = 20)	p
Возраст, лет / Age, years	64 [61; 80]	64 [60.5; 67]	0.7
Мужской пол / Male patients, n (%)	6 (28.6)	3 (15)	0.29
Длительность СД2, лет / Duration of T2DM, years	20 [16; 25]	17.5 [14.5; 20.5]	0.04
Длительность АГ, лет / Duration АН, years	20 [14; 27]	20.5 [13; 30.5]	0.9
СИБС/SCAD, n (%)	10 (47.6)	5 (25)	0.13
ОНМК в анамнезе / ACA in a history, n (%)	3 (14.3)	4 (20)	0.63
ЗАНК/PAD of lower extremities, n (%)	6 (28.6)	1 (5)	0.09
Клинические симптомы ХСН Clinical manifestations of CHF, n (%)	10 (47.6)	3 (15)	0.02
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	33.9 [31.2; 37.4]	32.2 [27.4; 34.7]	0.03
<i>Лабораторные показатели / Laboratory parameters</i>			
HbA _{1c} , %	8.8 [7.7; 10.1]	8.7 [6.6; 10.2]	0.6
Глюкоза натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/l	10 [9.2; 12.6]	10.2 [8.2; 16.2]	0.5
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4.7 [5.1; 4.1]	5.1 [3.9; 6]	0.3
Триглицериды, ммоль/л Triglycerids, mmol/l	1.8 [1; 2.5]	1.6 [1.2; 2.2]	0.7
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	1.2 [1.1; 1.4]	1.2 [1.1; 1.3]	0.6
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL-C, mmol/l	2.8 [2.6; 3.4]	2.4 [2; 3.1]	0.2
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol/l	87.3 [77; 108.8]	79.5 [73.5; 90.7]	0.08
рСКФ, мл/мин/1.73 м ² eGFR, ml/min/1.73 m ²	64.4 [55; 76]	67.5 [57.7; 82.9]	0.4
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, mmol/l	324 [260; 367]	326.4 [299; 384]	0.4
СРБ, мг/л CRP, mg/l	3.4 [2.3; 6.2]	3.2 [2; 6.3]	0.9
<i>Лечение / Treatment</i>			
Препараты СМ / SU drugs, n (%)	3 (14.3)	8 (40)	0.06
Метформин / Metformin, n (%)	11 (52.4)	18 (90)	0.008
Инсулин / Insulin, n (%)	19 (90.5)	15/20 (75)	0.2
Суточная доза инсулина, ЕД/кг массы тела Daily insulin dose, U/kg of body weight	0.5 [0.3; 0.8]	0.6 [0.1; 0.8]	0.9
иАПФ/АРА II ACEI/ARB II, n (%)	17 (80.9)	19 (95)	0.2
β-блокаторы / β-blocker, n (%)	18 (85.7)	16 (80)	0.6
Антагонисты кальция / Calcium antagonists, n (%)	11 (52.4)	10 (50)	0.9
Диуретики / Diuretic, n (%)	15 (71.4)	10 (50)	0.2
Статины / Statins, n (%)	18 (85.7)	13 (65)	0.12

Примечание. СД2 – сахарный диабет типа 2; АГ – артериальная гипертензия; СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; СМ – сульфаниламочевина; иАПФ/АРА II – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Note. T2DM – type 2 diabetes mellitus; АН – arterial hypertension; SCAD – stable coronary artery disease; ACA – acute cerebrovascular accident; PAD – peripheral artery disease; CHF – chronic heart failure; BMI – body mass index; HbA_{1c} – glycated hemoglobin; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low density lipoprotein cholesterol; eGFR – estimated glomerular filtration rate; CRP – C-reactive protein; SU – sulphonylurea; ACEI/ARB II – angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin II receptor blocker.

лям углеводного и липидного обмена. Установлено, что большинство больных СД2, включенных в исследование, не имели целевых показателей углеводного и липидного обмена (73.2 и 82.9 % пациентов соответственно). Ухудшение функции почек в отдаленном периоде наблюдения отмечено у 14 больных СД2 (34.1 %): у 11 из них диагностирована ХБП 3а стадии (ст.), у 3 – ХБП 3б стадии. ДД ЛЖ была у 8 больных и отсутствовала у 6 больных с ХБП 3 ст. ($\chi^2 = 0.3$, $p = 0.585$). Больные СД2 с ДД ЛЖ реже получали терапию метформином (52.4 vs 90 %, $p = 0.008$). В остальном лечение пациентов не отличалось между группами.

При сравнении параметров ЭхоКГ больных СД2 с наличием и отсутствием ДД ЛЖ (табл. 3) выявлена высокая частота легочной гипертензии в 1-й группе, которая отсутствовала при первоначальном обследовании. Также в 1-й группе чаще встречалась гипертрофия ЛЖ по сравнению со 2-й группой. Не обнаружено статистически зна-

Identification of factors related to LV DD in patients with T2DM over the long-term follow-up period was carried out using logistic regression. The dependent variable was the absence or presence of LV DD in patients with T2DM (0/1); the independent variables were the baseline and current clinical, biochemical, and echocardiographic parameters.

The logistic regression equation, made by the step-by-step inclusion of predictors, is represented by a combination of initial signs interrelated with LV DD in the long-term period in patients with T2DM: the level of NT-proBNP, BMI and LVMI (Table 4). The higher the values of these indicators, the higher the probability of LV DD in patients with T2DM in the long-term follow-up period. The standardized regression coefficient has the highest value in NT-proBNP, which indicates its greatest predictive value. The percentage of correct prediction was 95.7, the Somers' delta – 0.914, which indicates a high predictive value of the logistic regression equation. Hos-

Таблица 3. Эхокардиографические показатели больных СД2 в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения

Table 3. Echocardiographic parameters of patients with T2DM depending on the presence or absence of left ventricular diastolic dysfunction in the long-term follow-up period

Показатель Parameter	1-я группа – больные СД2 с ДД ЛЖ Group 1 – T2DM patients with LV DD (n = 21)	2-я группа – больные СД2 без ДД ЛЖ Group 2 – T2DM patients without LV DD (n = 20)	p
Легочная гипертензия, n (%) Pulmonary hypertension, n (%)	10 (47.6)	1 (5)	0.002
Аорта, см / Aorta, cm	3.7 [3.4; 3.9]	3.3 [3.1; 3.7]	0.005
ИОЛП, мл/м ² LAVI, ml/m ²	36 [31.5; 38.9]	26.1 [23.7; 30]	<0.0001
ФВ ЛЖ / LV EF, %	65 [59; 70]	70 [65.5; 75.5]	0.01
Е/А	0.9 [0.7; 1.2]	0.8 [0.6; 0.9]	0.06
IVRT, мс / IVRT, ms	78 [61; 96]	94.5 [81.5; 105]	0.04
DT, мс (ms)	225 [190; 269]	248.5 [211; 295]	0.4
Е/е'	14.1 [12.6; 16.7]	9.2 [8.5; 10]	<0.0001
Максимальная скорость ТР, см/с Maximum velocity TR, cm/s	2.7 [2.5; 2.9]	2.3 [2.1; 2.4]	0.0015
ИММЛЖ, г/м ² LVMI, g/m ²	94.8 [82.5; 107]	73.9 [71; 82.7]	0.0003
Гипертрофия ЛЖ / LV hypertrophy, n (%)	7 (33.3)	1 (5)	0.02
ОТС ЛЖ, см / LV WT, cm	0.34 [0.3; 0.38]	0.35 [0.33; 0.38]	0.26
Геометрия ЛЖ (норма/КР/КГ/ЭГ), n (%) LV geometry (normal/CR/CH/EH), n (%)	13/1/1/6 (61.9; 4.7; 4.7; 28.7)	18/1/1/0 (90; 5; 5; 0)	0.08

Примечание. СД2 – сахарный диабет типа 2; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – отношение пиков раннего и позднего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюметрического расслабления; Е/е' – отношение пиковой ранней скорости трансмитрального кровотока к среднему значению скорости движения митрального кольца в диастолу; ТР – трикуспидальная регургитация; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенок; КР – концентрическое ремоделирование; КГ – концентрическая гипертрофия; ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

Note. T2DM – type 2 diabetes mellitus; LAVI – left atrial volume index; LV EF – left ventricular ejection fraction; Е/А – the maximum early filling velocity / maximum atrial filling velocity ratio; IVRT – isovolumetric relaxation time; Е/е' – the ratio of peak early velocity of transmitral flow to the mean value of mitral annulus diastolic velocity; TR – tricuspid regurgitation; LVMI – left ventricular mass index; LV WT – LV relative wall thickness; CR – concentric remodeling; CH – concentric hypertrophy; EH – eccentric hypertrophy.

чимых различий по типам геометрии ЛЖ между группами, но эксцентрическая гипертрофия ЛЖ встречалась только у больных 1-й группы. ФВ ЛЖ была ниже в 1-й группе больных СД2. Размер аорты в восходящем отделе был больше у больных СД2 1-й группы по сравнению со 2-й группой, что, возможно, связано с перегрузкой давлением на фоне АГ и ожирения.

Выявление факторов, взаимосвязанных с ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения, проводили с помощью логистической регрессии. В качестве зависимой переменной выступало отсутствие или наличие ДД ЛЖ у больных СД2 (0/1); независимыми переменными являлись исходные и текущие клинические, биохимические и ЭхоКГ показатели.

Уравнение логистической регрессии, составленное методом пошагового включения предикторов, представлено комбинацией исходных признаков, взаимосвязанных с ДД ЛЖ в отдаленном периоде у больных СД2: уровень NT-proBNP, ИМТ и ИММЛЖ (табл. 4). Чем больше значения данных показателей, тем выше вероятность ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения. Стандартизированный коэффициент регрессии имеет наибольшее значение у NT-proBNP, что говорит о его наибольшей предсказательной ценности. Процент верного предсказания составил 95.7 %, коэффициент Somers' D – 0.914, что свидетельствует о высокой предсказательной ценности уравнения логистической регрессии. Тест согласия Хосмера – Лемешова ($\chi^2 = 8.5$, $p = 0.87$) отражает хорошую калибровку представленной модели.

Уравнение логистической регрессии, оценивающее вероятность наличия ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения, пред-

mer-Lemeshow test ($\chi^2 = 8.5$, $p = 0.87$) reflects a good calibration of the presented model.

The logistic regression equation estimating the probability of LV DD in patients with T2DM in the long-term follow-up period is presented as $P = e^Z / (1 + e^Z)$, where e – the base of the natural logarithm ($e = 2.7183$); $Z = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \beta_3 \times X_3$, where X_1 – the baseline level of NT-proBNP (pg/ml), $\beta_1 = (-0.17)$; X_2 – the baseline BMI (kg/m²), $\beta_2 = (-0.29)$; X_3 – the baseline LVMI (g/m²), $\beta_3 = (-0.08)$. The closer the P value is to zero, the higher the probability of LV DD in patients with T2DM in the long-term follow-up period.

The threshold baseline level of NT-proBNP, reflecting the difference between the groups with the absence and presence of LV DD, was determined using ROC analysis. The area under the curve was 0.89 (with deviations within the 95% confidence interval – 0.753–0.996, $p < 0.01$). The baseline level of NT-proBNP > 31.2 pg/ml showed sensitivity 66.7% and 100% specificity for the presence of LV DD in patients with T2DM after 8.8 ± 0.72 years of follow-up (Fig. 1).

DISCUSSION

The present study shows a high baseline frequency (80.4%) of LV diastolic filling disorders in middle-aged T2DM patients, which is consistent with previous data, that also showed the correlation of LV DD with cardiovascular autonomic neuropathy [11]. The baseline examination revealed the relationship of the impaired LV diastolic filling in T2DM patients with the presence of SCAD, which can be explained by non-uniformity of relaxation in myocardial ischemia [3]. In a study of Sumin et al. patients with confirmed SCAD had a high incidence of LV DD, which was associated with age and the presence of multivessel coronary artery disease [12].

Таблица 4. Исходные факторы, ассоциированные с диастолической дисфункцией у больных сахарным диабетом типа 2 в отдаленном периоде наблюдения

Table 4. Baseline factors associated with diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in the long-term follow-up period

Параметр Parameter	Коэффициент регрессии Regression coefficient	Статистика Вальда χ^2 Wald test χ^2	p	Стандартизированные коэффициенты регрессии Standardized regression coefficients
Свободный член уравнения Absolute term of the equation	21.3	8.32	0.004	–
NT-proBNP	–0.17	4.97	0.03	–3.9
ИМТ / BMI	–0.29	4.2	0.04	–0.75
ИММЛЖ / LVMMI	–0.08	5.9	0.01	–0.77

Примечание. NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; ИМТ – индекс массы тела; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Note. NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; BMI – body mass index; LVMI – left ventricular mass index.

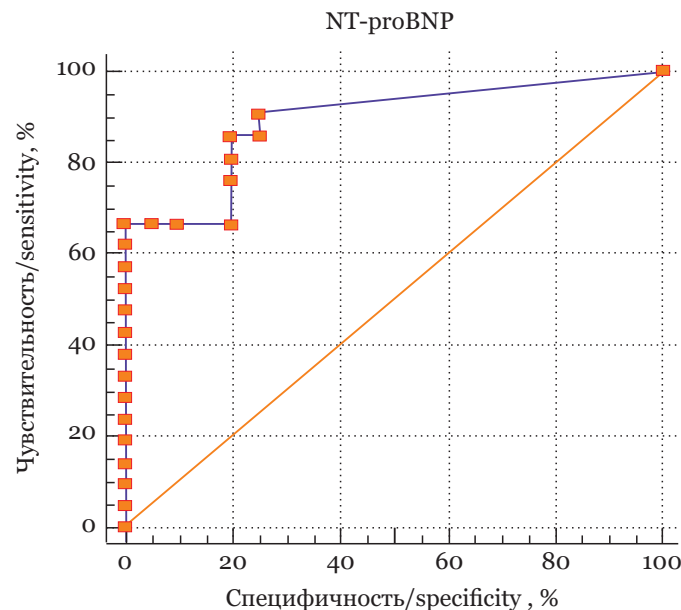


Рис. 1. ROC-кривая, отражающая взаимосвязь между наличием ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения и исходным уровнем NT-proBNP у больных СД2
Fig. 1. ROC curve reflecting the ratio between the presence of LV DD in the long-term follow-up period and the baseline level of NT-proBNP in patients with T2DM

ставлено в виде $P = e^Z / (1 + e^Z)$, где e – основание натурального логарифма ($e = 2.7183$); $Z = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \beta_3 \times X_3$, где X_1 – исходный уровень NT-proBNP (пг/мл), $\beta_1 = (-0.17)$; X_2 – исходный ИМТ (кг/м²), $\beta_2 = (-0.29)$; X_3 – исходный ИММЛЖ (г/м²), $\beta_3 = (-0.08)$. Чем ближе к нулю значение P , тем выше вероятность наличия ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения.

Пороговый исходный уровень NT-proBNP, отражающий различие между группами с отсутствием и наличием ДД ЛЖ, определен с помощью ROC-анализа. Площадь под кривой составила 0.89 (с отклонениями в рамках 95% доверительного интервала – 0.753–0.996, $p < 0.01$). Исходный уровень NT-proBNP > 31.2 пг/мл показал чувствительность 66.7 % и специфичность 100 % в отношении наличия ДД ЛЖ у больных СД2 через 8.8 ± 0.72 года наблюдения (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показана высокая исходная частота (80.4 %) нарушения диастолического наполнения ЛЖ у больных СД2 среднего возраста, что согласуется с ранее опубликованными данными, где также была показана взаимосвязь ДД ЛЖ с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии [11]. При первоначальном обследовании обнаружена взаимосвязь

В the long-term follow-up period, no significant correlation was found between the current and baseline impairment of diastolic filling in patients with T2DM. The parameters used to assess LV diastolic filling (E/A, IVRT, DT) are widely available in routine clinical practice, but are insufficiently associated with end-diastolic pressure, and also depend on age, which makes it difficult to interpret them correctly [5]. LV DD was determined in a smaller number of patients (in 51.2% of cases) using the 2020 Clinical Guidelines of the RSC. The data obtained confirm an increase in the specificity of changes in these echocardiographic parameters for the diagnosis of LV DD and the association with the presence of CHFpEF, which is consistent with the literature data. In a population-based study of 1000 individuals older than 45 years without known CVD, a significant decrease in the prevalence of LV DD, diagnosed according to the American Society Echocardiography (ASE)/European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) recommendations, compared with the 2009 ASE/EACVI guidelines, was found [13]. Similar results were obtained by Wan et al. in the study of the cohort of T2DM Hispanic patients without symptoms of CHF [14].

In the present study, pulmonary hypertension was detected in half of T2DM patients with LV DD in the long-term follow-up period. Deterioration of diastolic function leads to an increase in pressure of the left compartments of the heart and, subsequently, to

нарушения диастолического наполнения ЛЖ у больных СД2 с наличием СИБС, что можно объяснить неравномерностью релаксации, присутствующей при ишемии миокарда [3]. В исследовании А.Н. Сумина и соавт. больные с подтвержденной СИБС имели высокую частоту ДД ЛЖ, которая была ассоциирована с возрастом и наличием многососудистого поражения коронарных артерий [12].

В отдаленном периоде наблюдения не обнаружено значимой взаимосвязи между текущим и исходным нарушением диастолического наполнения у больных СД2. Параметры, используемые для оценки диастолического наполнения ЛЖ (Е/А, IVRT, DT), широко доступны в рутинной клинической практике, но недостаточно ассоциированы с конечно-диастолическим давлением наполнения ЛЖ, а также зависят от возраста, что затрудняет их правильную интерпретацию [5]. ДД ЛЖ определена у меньшего количества пациентов (в 51.2 % случаев) при использовании критериев РКО 2020 г. Полученные данные подтверждают увеличение специфичности изменения указанных показателей ЭхоКГ в отношении диагностики ДД ЛЖ и взаимосвязь с наличием ХСНсФВ, что согласуется с данными литературы. В популяционном исследовании 1000 чел. старше 45 лет без известных ССЗ обнаружено значительное снижение распространенности ДД ЛЖ, диагностированной согласно алгоритмам ЭхоКГ по оценке диастолической функции сердца 2016 г. по сравнению с алгоритмами 2009 г. [13]. Аналогичные результаты были получены S.H. Wan et al. при изучении испанской популяции больных СД2 без симптомов ХСН [14].

В представленной нами работе у половины больных СД2 с ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения была выявлена легочная гипертензия. Ухудшение диастолической функции приводит к повышению давления наполнения левых отделов сердца и, в дальнейшем, к пассивному застою и хроническим изменениям легочных сосудов. Такая легочная гипертензия является посткапиллярной. Имеются данные о том, что пограничная легочная гипертензия повышает риск смерти и госпитализаций [15].

Диагностика ХСНсФВ основана на наличии симптомов, характерных для сердечной недостаточности, измерении уровня BNP или NT-proBNP и выявлении ДД ЛЖ и/или гипертрофии ЛЖ по ЭхоКГ [2]. Но проведение ЭхоКГ на амбулаторном этапе у больных без признаков умеренной и тяжелой ХСН малодоступно. Около 1/3 больных

passive congestion and chronic changes in the pulmonary vessels. Such pulmonary hypertension is postcapillary. There is evidence that borderline pulmonary hypertension increases the risk of death and hospitalization [15].

Diagnosis of CHFpEF is based on the presence of symptoms characteristic of heart failure, measurement of BNP or NT-proBNP levels, and detection of LV DD and/or LV hypertrophy by echocardiography [2]. But echocardiography at the outpatient treatment stage in patients without signs of moderate and severe CHFpEF is not readily available. About 1/3 of patients with CHFpEF have a level of NT-proBNP lower than diagnostic, which may be associated with a high incidence of obesity, leading to a decrease in this biomarker level [16, 17]. At the same time, the level of NT-proBNP may increase in T2DM, which is probably due to the high prevalence of subclinical cardiovascular pathology [18]. Impaired renal function leads to an increase in BNP and NT-proBNP [19].

In a study by Mocan et al. the association of NT-BNP, inflammatory biomarkers, components of metabolic syndrome, systolic and diastolic blood pressure with LV DD in middle-aged patients with metabolic syndrome has been shown [20]. In another study, the association of abdominal obesity in combination with hypertriglyceridemia was determined in apparently healthy young and middle-aged individuals with LV DD after 20 years of follow-up. The development of DD and LV remodeling in obesity is associated with an increase in blood volume, low-grade inflammation, insulin resistance, activation of the sympathoadrenal and the renin-angiotensin-aldosterone systems [21].

At the initial examination, we did not find an association between the level of NT-proBNP and the LV diastolic filling parameters, in patients with T2DM, which is consistent with the literature data [22]. But the baseline level of NT-proBNP was correlated with LV DD in the long-term follow-up period. An increase in NT-proBNP > 31.2 pg/ml predicted the presence of LV DD in patients with T2DM after 8.8 ± 0.72 years of follow-up with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 100%. The higher specificity compared to sensitivity shows the advantage of the negative predictive value of the biomarker, which was also shown in a meta-analysis of 51 studies on the role of NT-proBNP in the diagnosis of LV DD or CHFpEF [23]. The logistic regression analysis revealed a high prognostic significance of an increase in the baseline level of NT-proBNP in combination with an increase in the baseline BMI and LVMI.

ХСНсФВ имеют уровень NT-proBNP ниже диагностического, что может быть связано с высокой частотой ожирения, которое приводит к снижению показателей данного биомаркера [16, 17]. Вместе с тем при СД2 уровень NT-proBNP может повышаться, что, вероятно, связано с высокой распространенностью субклинической сердечно-сосудистой патологии [18]. Нарушение функции почек приводит к повышению BNP и NT-proBNP [19].

В исследовании М. Мосан et al. показана ассоциация NT-BNP, воспалительных биомаркеров, компонентов метаболического синдрома, уровня систолического и диастолического АД с ДД ЛЖ у пациентов с метаболическим синдромом среднего возраста [20]. В другой работе определена взаимосвязь абдоминального ожирения в сочетании с гипертриглицеридемией у практически здоровых людей молодого и среднего возраста с ДД ЛЖ через 20 лет наблюдения. Развитие ДД и ремоделирование ЛЖ при ожирении связано с увеличением объема крови, воспалением низкого уровня, инсулинорезистентностью, активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [21].

При первоначальном обследовании больных СД2 мы не обнаружили взаимосвязь уровня NT-proBNP с параметрами, характеризующими диастолическое наполнение ЛЖ, что согласуется с данными литературы [22]. Но исходный уровень NT-proBNP был взаимосвязан с ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения. Увеличение NT-proBNP > 31.2 пг/мл предсказывало наличие ДД ЛЖ у больных СД2 через 8.8 ± 0.72 года наблюдения с чувствительностью 66.7 % и специфичностью 100 %. Более высокая специфичность по сравнению с чувствительностью показывает преимущество отрицательного предсказательного значения биомаркера, что также было показано в метаанализе 51 исследования по изучению роли NT-proBNP в диагностике ДД ЛЖ или ХСНсФВ [23]. При проведении логистического регрессионного анализа выявлена высокая прогностическая значимость повышения исходного уровня NT-proBNP в комбинации с увеличением исходного ИМТ и ИММЛЖ.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Небольшой объем выборки уменьшает статистическую значимость полученных результатов. ЭхоКГ параметры оценки диастолической функции ЛЖ у больных СД2 отличались исходно и через 10 лет наблюдения. Уровень NT-proBNP

STUDY LIMITATIONS

A small sample size reduces statistical significance of the results obtained. The echocardiographic parameters for assessing LV diastolic function in patients with T2DM differed at baseline and after 10 years of the follow-up. The level of NT-proBNP was measured once – during the initial examination of patients with T2DM, so its variability over time is unknown, as well as the association of the current biomarker level with LV DD. Therefore, further research in this direction is needed.

CONCLUSION

The presence of left ventricular diastolic dysfunction in the long-term follow-up period in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with the increased level of NT-proBNP at baseline, especially in combination with the baseline increase in left ventricular mass index and body mass index; meanwhile the level of NT-proBNP over 31.2 pg/ml can be considered as a prognostic marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus after 8.8 ± 0.72 years of follow-up, with a sensitivity of 66.7% and specificity of 100%.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

оценивался однократно при первоначальном обследовании больных СД2, поэтому неизвестна его изменчивость с течением времени, а также ассоциация текущего уровня биомаркера с ДД ЛЖ. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения у больных сахарным диабетом типа 2 взаимосвязано с исходным увеличением уровня NT-proBNP, особенно в сочетании с исходным увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и индекса массы тела, при этом уровень NT-proBNP более 31.2 пг/мл может рассматриваться как прогностический маркер диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом типа 2 через 8.8 ± 0.72 года наблюдения с чувствительностью 66.7 % и специфичностью 100 %.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. 2021;24(3):204-221. DOI: 10.14341/DM12759.
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Рос. кардиол. журн. 2020;25(11):311-374. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
3. Nishimura R.A., Borlaug B.A. Diastology for the clinician // J. Cardiol. 2019;73(6):445-452. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.03.002.
4. Nagueh S.F. Left ventricular diastolic function: understanding pathophysiology, diagnosis, and prognosis with echocardiography // JACC Cardiovasc. Imaging. 2020;13(2):228-244. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.10.038.
5. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
6. Echouffo-Tcheugui J.B., Erqou S., Butler J., Yancy C.W., Fonarow G.C. Assessing the risk of progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure: a systematic overview and meta-analysis // JACC Heart Fail. 2016;4(4):237-248. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.09.015.
7. Ladeiras-Lopes R., Araújo M., Sampaio F., Leite-Moreira A., Fontes-Carvalho F. The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis // Rev. Port. Cardiol. 2019;38(11):789-804. DOI: 10.1016/j.repc.2019.03.007.
8. Ravassa S., Kuznetsova T., Varo N. et al. Biomarkers of cardiomyocyte injury and stress identify left atrial and left ventricular remodelling and dysfunction: a population-based study // Int. J. Cardiol. 2015;185:177-185. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.046.
9. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) (утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года) // Сердечная недостаточность. 2010;11(1)(57):3-62.
10. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2015;28(1):1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
11. Бондарь И.А., Демин А.А., Шабельникова О.Ю. Состояние сердца и сосудов при кардиоваскулярной форме автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2014;2:41-46. DOI: 10.14341/DM2014241-46.
12. Сумин А.Н., Осокина А.В., Щеглова А.В., Фролова С.А., Барбараш О.Л. Оценка сердечно-сосудистого индекса у больных с

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Diabetes Register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-221. DOI: 10.14341/DM12759. (In Russ.)
2. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311-374. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083. (In Russ.)
3. Nishimura R.A., Borlaug B.A. Diastology for the clinician. *J. Cardiol*. 2019;73(6):445-452. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.03.002.
4. Nagueh S.F. Left ventricular diastolic function: understanding pathophysiology, diagnosis, and prognosis with echocardiography. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2020;13(2):228-244. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.10.038.
5. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
6. Echouffo-Tcheugui J.B., Erqou S., Butler J., Yancy C.W., Fonarow G.C. Assessing the risk of progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure: a systematic overview and meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2016;4(4):237-248. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.09.015.
7. Ladeiras-Lopes R., Araújo M., Sampaio F., Leite-Moreira A., Fontes-Carvalho F. The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Port. Cardiol*. 2019;38(11):789-804. DOI: 10.1016/j.repc.2019.03.007.
8. Ravassa S., Kuznetsova T., Varo N. et al. Biomarkers of cardiomyocyte injury and stress identify left atrial and left ventricular remodelling and dysfunction: a population-based study. *Int. J. Cardiol*. 2015;185:177-185. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.046.
9. National recommendations of VNOK and SSHF on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (third review) (approved by OSSN Conference on December 15, 2009). *Heart Failure*. 2010;11(1)(57):3-62. (In Russ.)
10. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
11. Bondar I.A., Demin A.A., Shabelnikova O.Yu. Morphological and functional parameters of the heart and vessels in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Mellitus*. 2014;2:41-46. DOI: 10.14341/DM2014241-46. (In Russ.)
12. Sumin A.N., Osokina A.V., Shcheglova A.V., Frolova S.A., Barbarash O.L. Assessment of cardio-ankle vascular index in patients with coronary artery disease

- ИБС с различным типом диастолической дисфункции левого желудочка // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;2:51-58. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-2-51-58.
13. Almeida J.G., Fontes-Carvalho R., Sampaio F. et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;19(4):380-386. DOI: 10.1093/ehjci/jex252.
14. Wan S.H., Pumerantz A.S., Dong F., Ochoa C., Chen H.H. Comparing the influence of 2009 versus 2016 ASE/EACVI diastolic function guidelines on the prevalence and echocardiographic characteristics of preclinical diastolic dysfunction (stage B heart failure) in a Hispanic population with type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes Complications*. 2019;33(8):579-584. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.04.015.
15. Agrawal V., Byrd 3rd B.F., Brittain E.L. Echocardiographic evaluation of diastolic function in the setting of pulmonary hypertension // *Pulm. Circ.* 2019;9(1):2045894019826043. DOI: 10.1177/2045894019826043.
16. Choi H.I., Lee M.Y., Oh B.K. et al. Effects of age, sex, and obesity on N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentrations in the general population // *Circ. J.* 2021;85(5):647-654. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-1104.
17. Buckley L.F., Canada J.M., Del Buono M.G. et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction // *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):372-378. DOI: 10.1002/ehf2.12235.
18. Baldassarre S., Fragapani S., Panero A. et al. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2017;16(1):119. DOI: 10.1186/s12933-017-0601-z.
19. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations // *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(6):715-731. DOI: 10.1002/ehf.1494.
20. Mocan M., Anton F., Suciuc Ș. et al. Multimarker assessment of diastolic dysfunction in metabolic syndrome patients // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2017;15(10):507-514. DOI: 10.1089/met.2017.0060.
21. Chau K., Girerd N., Magnusson M. et al. Obesity and metabolic features associated with long-term developing diastolic dysfunction in an initially healthy population-based cohort // *Clin. Res. Cardiol.* 2018;107(10):887-896. DOI: 10.1007/s00392-018-1259-6.
22. Nah E.H., Kim S.Y., Cho S., Kim S., Cho H.I. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: a retrospective cross-sectional study // *BMJ Open.* 2019;9(4):e026030. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026030.
23. Remmelzwaal S., van Ballegooijen A.J., Schoonmade L.J. et al. Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction – a systematic review and meta-analysis // *BMC Med.* 2020;18(1):290. DOI: 10.1186/s12916-020-01764-x.
- with a different type of diastolic dysfunction of the left ventricle. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016;2:51-58. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-2-51-58. (In Russ.)
13. Almeida J.G., Fontes-Carvalho R., Sampaio F. et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;19(4):380-386. DOI: 10.1093/ehjci/jex252.
14. Wan S.H., Pumerantz A.S., Dong F., Ochoa C., Chen H.H. Comparing the influence of 2009 versus 2016 ASE/EACVI diastolic function guidelines on the prevalence and echocardiographic characteristics of preclinical diastolic dysfunction (stage B heart failure) in a Hispanic population with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications*. 2019;33(8):579-584. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.04.015.
15. Agrawal V., Byrd 3rd B.F., Brittain E.L. Echocardiographic evaluation of diastolic function in the setting of pulmonary hypertension. *Pulm. Circ.* 2019;9(1):2045894019826043. DOI: 10.1177/2045894019826043.
16. Choi H.I., Lee M.Y., Oh B.K. et al. Effects of age, sex, and obesity on N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentrations in the general population. *Circ. J.* 2021;85(5):647-654. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-1104.
17. Buckley L.F., Canada J.M., Del Buono M.G. et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):372-378. DOI: 10.1002/ehf2.12235.
18. Baldassarre S., Fragapani S., Panero A. et al. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017;16(1):119. DOI: 10.1186/s12933-017-0601-z.
19. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(6):715-731. DOI: 10.1002/ehf.1494.
20. Mocan M., Anton F., Suciuc Ș. et al. Multimarker assessment of diastolic dysfunction in metabolic syndrome patients. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2017;15(10):507-514. DOI: 10.1089/met.2017.0060.
21. Chau K., Girerd N., Magnusson M. et al. Obesity and metabolic features associated with long-term developing diastolic dysfunction in an initially healthy population-based cohort. *Clin. Res. Cardiol.* 2018;107(10):887-896. DOI: 10.1007/s00392-018-1259-6.
22. Nah E.H., Kim S.Y., Cho S., Kim S., Cho H.I. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: a retrospective cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(4):e026030. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026030.
23. Remmelzwaal S., van Ballegooijen A.J., Schoonmade L.J. et al. Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction – a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2020;18(1):290. DOI: 10.1186/s12916-020-01764-x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гражданкина Дарья Владимировна – ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Демин Александр Аристархович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Бондарь Ирина Аркадьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Иванов Сергей Владимирович – канд. мед. наук, врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Darya V. Grazhdankina – Assistant, Department of Endocrinology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Alexandr A. Demin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Therapy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Irina A. Bondar – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Endocrinology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Sergey V. Ivanov – Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Functional Diagnostics, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.



Фармакокинетика нового антиагреганта – производного индолинона в эксперименте

В.В. Быков^{1,2}, А.В. Быкова¹, К.А. Леонов¹, А.И. Венгеровский², В.В. Удут³

¹ООО «Инновационные фармакологические разработки», Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

³НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . От осложнений (наиболее частые из них – тромбозы мозговых, коронарных и периферических сосудов), вызванных заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ежегодно умирает более 18 млн чел. Для оптимальной профилактики тромбозов в рамках адекватной антитромботической терапии рационально применять лекарственные средства, способные эффективно предупреждать образование тромбов без опасности развития кровотечений. Новое производное индолинона (шифр – GRS) оказывает выраженное антиагрегантное действие и обладает низкой токсичностью (LD_{50} для крыс > 5000 мг/кг). Понимание особенностей фармакокинетики соединения GRS при внутривенном и внутривенном введении необходимо для определения эффективных доз и режима назначения.

Ц е л ь . Определить особенности фармакокинетики нового антиагреганта – производного индолинона (GRS) при его однократном внутривенном и внутривенном введении крысам.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Соединение GRS вводили в хвостовую вену в дозе 1 мг/кг в водном растворе или внутривенно в дозе 10 мг/кг в виде суспензии в водном растворе карбоксиметилцеллюлозы. После введения забирали образцы крови через 5, 10, 20, 40 мин, 1, 2, 4 и 8 ч и мочи через 2, 4, 8, 12 и 24 ч. Содержание соединения GRS в биологических образцах измеряли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием.

Р е з у л ь т а т ы . Установлено, что вне зависимости от способа введения GRS его антиагрегантный эффект проявляется в течение не менее 8 ч, при этом липофильное соединение пассивной диффузией быстро распределяется в органах и тканях, подвергается биотрансформации и выводится с мочой преимущественно в виде метаболитов, доказательством чего является выведение с мочой в неизмененном виде не более 2.5 %. Биодоступность GRS не превышает 12 %.

З а к л ы ч е н и е . Соединение GRS при введении в вену и желудок крысам выводится с мочой преимущественно в виде метаболитов, метаболический клиренс более выражен при внутривенном введении GRS.

Ключевые слова: производное индолинона, экскреция с мочой.

Образец цитирования: Быков В.В., Быкова А.В., Леонов К.А., Венгеровский А.И., Удут В.В. Фармакокинетика нового антиагреганта – производного индолинона в эксперименте // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):77-86. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-77-86

Pharmacokinetics of a new antiplatelet agent, an indolinone derivative in the experiment

V.V. Bykov^{1,2}, A.V. Bykova¹, K.A. Leonov¹, A.I. Vengerovskii², V.V. Udut³

¹Innovative Pharmacological Research, LLC, Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. More than 18 million people die every year from complications (the most common of them are thrombosis of the cerebral, coronary and peripheral vessels) caused by diseases of the cardiovascular system. Optimal

Поступила в редакцию 06.04.2022
Прошла рецензирование 26.04.2022
Принята к публикации 17.05.2022

Автор, ответственный за переписку
Быков Владимир Валерьевич: ООО «Инновационные фармакологические разработки», 634021, г. Томск, ул. Елизаровых, 79/4.
E-mail: vladimir.b.1989@gmail.com

Received 06.04.2022
Revised 26.04.2022
Accepted 17.05.2022

Corresponding author
Vladimir V. Bykov: Innovative Pharmacological Research, LLC, 79/4, Elizarovich str., Tomsk, 634021, Russia.
E-mail: vladimir.b.1989@gmail.com

prevention of thrombosis (antiplatelet therapy) requires the use of drugs that would be able to effectively prevent thrombus formation without increasing the risk of bleeding. A new indolinone derivative (codenamed GRS) has potent antiaggregant action and low toxicity (LD_{50} for rats > 5000 mg/kg). However, selecting the effective dose and dosage regimen for GRS requires data on its pharmacokinetics in oral and intravenous administration.

A i m . To determine the pharmacokinetics of a new antiplatelet agent, an indolinone derivative (GRS) after a single intravenous and oral administration to rats.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The GRS compound was administered as a 1 mg/kg aqueous solution into the tail vein or as a 10 mg/kg suspension in carboxymethyl cellulose aqueous solution for oral (intra-gastric) administration. Blood samples were taken at 5, 10, 20, 40 min, 1, 2, 4, and 8 h, and urine samples were collected at 2, 4, 8, 12, and 24 h after administration. GRS was detected in biological samples using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection.

R e s u l t s . The study has demonstrated that with both routes of administration, the antiaggregant effect of GRS lasts for at least 8 hours, being lipophilic, GRS is rapidly distributed in organs and tissues by passive diffusion, undergoes biotransformation and is excreted in the urine mostly as metabolites, since at most 2.5% of the initial compound is excreted in the urine. Bioavailability of GRS does not exceed 12%.

C o n c l u s i o n . After intravenous and oral administration to rats, the GRS compound is excreted in the urine mostly as metabolites; metabolic clearance is more prominent after GRS oral administration.

Keywords: indolinone derivative, urinary excretion.

Citation example: Bykov V.V., Bykova A.V., Leonov K.A., Vengerovskii A.I., Udut V.V. Pharmacokinetics of a new antiplatelet agent, an indolinone derivative in the experiment. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):77-86. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-77-86

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются главной причиной смертности во всем мире, от их осложнений ежегодно умирает более 18 млн чел. Наиболее часты такие осложнения, как тромбоз мозговых, коронарных и периферических сосудов [1]. Для оптимальной профилактики тромбозов в рамках адекватной антитромботической терапии рационально применять лекарственные средства, способные эффективно предупреждать образование тромбов без опасности развития кровотечений. Среди антитромботических средств этому требованию в наибольшей степени удовлетворяют антиагреганты [2–6].

Новое производное индолинона (шифр – GRS) оказывает выраженное антиагрегантное действие и обладает низкой токсичностью (LD_{50} для крыс > 5000 мг/кг). В тромбоцитах соединение GRS стимулирует цитозольную растворимую гуанилатциклазу и увеличивает синтез циклического гуанозинмонофосфата. Этот вторичный мессенджер вызывает депонирование ионов кальция в гранулах тромбоцитов и устраняет активирующее влияние Ca^{2+} на связывание фибриногена с гликопротеиновыми рецепторами IIb/IIIa. В результате тормозится агрегация тромбоцитов [7].

Понимание особенностей фармакокинетики соединения GRS при внутривенном и внутрижелудочном введении необходимо для определения эффективных доз и режима назначения.

INTRODUCTION

Diseases of the cardiovascular system are the main cause of death worldwide, more than 18 million people die every year from their complications. The most common complications are thrombosis of cerebral, coronary and peripheral vessels [1]. For optimal prevention of thrombosis (antiplatelet therapy), it is rational to use drugs that can effectively prevent thrombus formation without the risk of bleeding. Among antithrombotic agents, antiaggregants meet this requirement to the greatest extent [2–6].

A new indolinone derivative (codenamed GRS) has a pronounced antiplatelet effect and low toxicity (LD_{50} for rats > 5000 mg/kg). In platelets, the GRS compound stimulates cytosolic soluble guanylate cyclase and increases the synthesis of cyclic guanosine monophosphate. This second messenger causes the deposition of calcium ions in platelet granules and eliminates the activating effect of Ca^{2+} on fibrinogen binding to glycoprotein IIb/IIIa receptors. As a result, platelet aggregation is inhibited [7].

Understanding the pharmacokinetics of the GRS compound in intravenous and oral administration is necessary to determine the effective dose and dosage regimen.

AIM OF THE RESEARCH

To determine the pharmacokinetics of a new indolinone derivative with antiplatelet action (GRS) after a single intravenous and oral administration to rats.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить особенности фармакокинетики нового производного индолинона с антиагрегантным действием (GRS) при однократном внутривенном и внутрижелудочном введении крысам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Производное индолинона GRS представляет собой (2-[2-[(5RS)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,3-оксазolidин-2-илиден]-2-цианоэтилиден]-1H-индол-3(2H)-он) (рис. 1).

Эксперименты проводили в испытательном центре ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ИЦ) на 90 крысах-самцах линии Sprague Dawley массой тела 250 ± 10 г. Животных получали из отделения лабораторных животных ИЦ, содержали в стандартных пластиковых клетках по 5 крыс при температуре $18-26^\circ\text{C}$, относительной влажности воздуха 45–65 %, воздухообмене 15 объемов/ч и регулируемом световом режиме (12:12 ч). Исследование одобрено этическими комитетами ООО «Инновационные фармакологические разработки» (протокол от 21.03.2019 № 06/2019) и Сибирского государственного медицинского университета (протокол от 24.10.2016 № 5378), проведено в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите лабораторных животных (Страсбург, 1986) с соблюдением принципов и правил надлежащей лабораторной практики (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 и ГОСТ 33044-2014).

Производное индолинона GRS вводили крысам однократно: в хвостовую вену в водном растворе (0.5 мл) в дозе 1 мг/кг или внутрижелудочно в виде суспензии в 0.5% водном растворе карбоксиметилцеллюлозы (1 мл) в дозе 10 мг/кг. Дозы соединения GRS являются эффективными терапевтическими (ED_{50}) при разных путях введения, большая доза для приема внутрь обусловлена низкой биодоступностью вещества [7].

MATERIALS AND METHODS

The indolinone derivative GRS is (2-[2-[(5RS)-5-(hydroxymethyl)-3-methyl-1,3-oxazolidin-2-ylidene]-2-cyanoethylidene]-1H-indole-3(2H)-on) (Fig. 1).

The experiments were carried out at the Research & Development Center of the Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR, LLC) on 90 male Sprague Dawley rats weighing 250 ± 10 g. The rats were obtained from the Animal Facilities of the IPHAR, kept in plastic cages of 5 rats at a temperature of $18-26^\circ\text{C}$, environmental relative humidity of 45–65%, air exchange rate of 15 vol./h and adjustable light mode (12:12 h). The study was approved by the local ethic committees of IPHAR, LLC (No. 06/2019 dated 21.03.2019), and the Siberian State Medical University (Protocol No. 5378 dated 24.10.2016); it was conducted in accordance with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), and in compliance with the principles and rules of Good Laboratory Practice (Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 81 of November 3, 2016, and GOST 33044-2014).

The indolinone derivative GRS was administered to rats once: into the tail vein as a 1 mg/kg aqueous solution (0.5 ml) or orally (intragastrically) as a 10 mg/kg suspension in a 0.5% carboxymethyl cellulose aqueous solution (1 ml). Doses of the GRS compound are effective therapeutic (ED_{50}) for different routes of administration; the high dose for oral administration is due to the low bioavailability of the substance [7]. The animals were divided into 4 groups: in the 1st and 2nd groups (40 animals each), after intravenous or oral administration, under light anesthesia with sevoflurane, blood samples were taken from the cardiac cavity after 5, 10, 20, 40 min, 1, 2, 4 and 8 h (from 5 animals at one time point). In the 3rd and 4th groups (5 animals in each), urine was collected after 2, 4, 8, 12 and 24 h. The blood was stabilized with heparin sodium (50 U/ml), plasma was obtained by centrifugation at

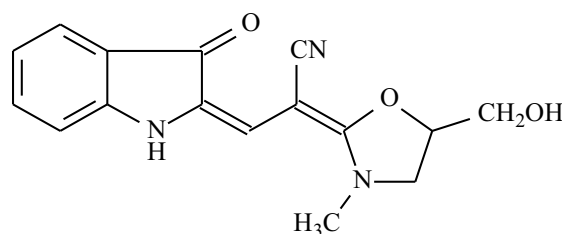


Рис. 1. Структурная формула GRS
Fig. 1. The structural formula of GRS

Животные были разделены на 4 группы: в 1-й и 2-й группе (40 животных в каждой) после внутривенного или внутрижелудочного введения, под легким наркозом севофлураном, забирали кровь из полости сердца через 5, 10, 20, 40 мин, 1, 2, 4 и 8 ч (у 5 особей в одной временной точке). В 3-й и 4-й группе (5 животных в каждой) собирали мочу через 2, 4, 8, 12 и 24 ч. Кровь стабилизировали гепарином натрия (50 ЕД/мл), плазму получали центрифугированием при 1500 g. Для получения достаточного количества мочи за 2 ч до ее сбора животным внутрижелудочно вводили 5 мл дистиллированной воды. Мочу собирали с помощью метаболических камер (OpenScience, Россия).

Образцы плазмы и мочи хранили в морозильной камере при -70°C . Концентрацию соединения GRS определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе «Милихром А-02» с ультрафиолетовым (УФ) спектрофотометрическим детектором (ООО ИХ «ЭкоНова», Россия). Анализ проводили на колонке размером 75×2 мм, заполненной сорбентом ProntoSil-120-5-C18 AQ (ООО ИХ «ЭкоНова», Россия) с диаметром частиц 5 мкм. Биологические образцы в процессе экстракции перемешивали на лабораторном медицинском шейкере Vortex V-3 (ELMI Ltd, Латвия). Водно-органическую фазу образцов осаждали в центрифуге Biofuge pico (Heraeus Group GmbH, Германия), органический растворитель упаривали в вакуумном концентраторе UniEquip 100 ECH (UniEquip, Германия). Для извлечения соединения GRS применяли метод QuEChERS, основанный на жидкостной экстракции ацетонитрилом.

ВЭЖХ-анализ проводили при следующих условиях:

- подвижная фаза А – 0.01 М раствор аммония ацетата (рН 4.0);
- подвижная фаза Б – метанол;
- скорость потока элюента – 0.15 мл/мин;
- температура колонки – 35°C ;
- объем вводимой пробы – 20 мкл;
- длина волны УФ-детектора – 360 нм;
- режим элюирования – градиентный.

Хроматограммы обрабатывали с помощью программного обеспечения «МультиХром» (ЗАО «Амперсанд», Россия). Разработанные методики валидировали согласно требованиям [8, 9]. Метрологические характеристики рассчитывали согласно [10].

На основании полученных концентраций строили фармакокинетические профили соединения GRS в плазме и определяли зависимость

1500 g. To obtain a sufficient amount of urine, 5 ml of distilled water was administered intragastrically 2 h before sampling. Urine was collected using metabolic cage (OpenScience, Russia).

Plasma and urine samples were stored in a freezer at -70°C . The concentration of the GRS compound was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) on a MiLiChrom A-02 chromatograph with an ultraviolet (UV) spectrophotometric detector (Institute of Chromatography, EcoNova, LLC, Russia). The analysis was performed using a 75×2 mm column filled with a ProntoSil-120-5-C18 AQ sorbent with a particle diameter of 5 μm (Institute of Chromatography, EcoNova, LLC, Russia). In the process of extraction, biological samples were mixed on a Vortex V-3 laboratory medical shaker (ELMI Ltd., Latvia). The aqueous organic phase of the samples was precipitated in a Biofuge pico centrifuge (Heraeus Group GmbH, Germany), the organic solvent was evaporated in a UniEquip 100 ECH vacuum concentrator (UniEquip GmbH, Germany). To extract the GRS compound, the QuEChERS technique was used, based on liquid extraction with acetonitrile.

HPLC was performed under the following conditions:

- mobile phase A – 0.01 M ammonium acetate solution (pH 4.0);
- mobile phase B – methanol;
- eluent flow rate – 0.15 ml/min;
- column temperature – 35°C ;
- volume of a sample – 20 μl ;
- UV detector wavelength – 360 nm;
- elution mode – gradient.

Chromatograms were processed using the MultiChrom software (Ampersand Ltd., Russia). The developed technique was validated according to the requirements [8, 9]. Metrological characteristics were calculated according to [10].

Based on the concentration values obtained, pharmacokinetic profiles of the GRS compound in plasma were made, and the dependence of the amount of GRS excreted in the urine on the administered dose was determined. The pharmacokinetic parameters were calculated and the results were processed using the Microsoft Excel and Statistica 8.0 software package. The normality of data distribution was assessed by the Shapiro-Wilk test. The normal distribution was revealed; therefore, the significance of differences ($p < 0.05$) in the groups of animals was determined using Student's *t*-test. For all pharmacokinetic parameters, the mean value and standard error of the mean were calculated [11].

выведенного с мочой количества GRS от введенной дозы. Для расчета фармакокинетических параметров и статистической обработки результатов применяли пакет программ Microsoft Excel и Statistica 8.0. Нормальность распределения данных оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Выявлено нормальное распределение, поэтому достоверность различий ($p < 0.05$) показателей в группах животных устанавливали по t -критерию Стьюдента. Для всех фармакокинетических параметров рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку среднего [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При внутривенном введении соединение GRS имеет большой объем распределения (0.67 л) за счет поступления в органы и ткани и накопления в форменных элементах крови (коэффициент распределения цельная кровь/плазма составляет 1.6). При высоком общем клиренсе (1.33 л/ч) соединения GRS доля почечного клиренса не превышает 2.5 %. Действительно, для производных индолинона почечный путь экскреции является минорным [12]. При этом соединение GRS плохо проникает в ткань почек, где коэффициент его тканевой доступности f_t составляет всего 0.43 ± 0.06 [13]. Период полуэлиминации соединения GRS короткий – 0.35 ч (табл. 1). Так, его начальная концентрация в плазме – около 962 нг/мл в первые 20 мин уменьшалась почти в 10 раз, до 99.17 нг/мл, а через 4 ч вещество GRS в плазме не определялось (нижний предел количе-

RESULTS AND DISCUSSION

With intravenous administration, the GRS compound has a large volume of distribution (0.67 l) due to its entry into organs and tissues, and accumulation in blood cells (whole blood/plasma distribution coefficient is 1.6). With a high total clearance (1.33 l/h) of the GRS compound, the proportion of renal clearance does not exceed 2.5%. Indeed, for indolinone derivatives, the renal route of excretion is minor [12]. At the same time, the GRS compound poorly penetrates into renal tissue, so its tissue availability f_t is only 0.43 ± 0.06 [13]. The half-life of the GRS compound is short, 0.35 h (Table 1). Thus, its initial plasma concentration is about 962 ng/ml, in the first 20 min decreased by almost 10 times, to 99.17 ng/ml, and after 4 h the GRS substance was not detected in plasma (the lower limit of quantification of the analytical method was 10 ng/ml). The mean retention time (MRT) of the GRS compound in plasma was 0.94 h (Fig. 2).

Bioavailability of the indolinone derivative with oral administration to rats is only 11–12% due to presystemic elimination during the first passing through the small intestine and the liver. Its maximum plasma concentration (150.2 ng/ml) was reached after 30 min; after 8 h, the compound was sensibly undetectable in plasma (see Fig. 2). With oral administration, the GRS compound has a significantly larger volume of distribution (26.53 l) and total clearance (11.93 l/h) than with intravenous administration (see Table 1). In addition, the volume of GRS distribution significantly exceeds the

Таблица 1. Фармакокинетические показатели производного индолинона GRS при однократном внутривенном и внутрижелудочном введении крысам

Table 1. The pharmacokinetic parameters of the indolinone derivative GRS after a single intravenous and oral administration to rats

Параметр / Parameter	Внутривенное введение Intravenous administration	Внутрижелудочное введение Oral administration
Доза, мг/кг Dose, mg/kg	1	10
Объем распределения, л / Volume of distribution, l	0.67 ± 0.29	$26.53 \pm 9.47^*$
Период полуэлиминации ($T_{1/2}$), ч / Half-life ($T_{1/2}$), h	0.35 ± 0.07	$1.45 \pm 0.44^*$
Общий клиренс, л/ч Total clearance, l/h	1.33 ± 0.89	$11.93 \pm 5.66^*$
Почечный клиренс, л/ч Renal clearance, l/h	0.03 ± 0.02	0.08 ± 0.06
Почечный клиренс, % / Renal clearance, %	2.49 ± 0.51	$0.68 \pm 0.22^*$
Среднее время удержания в плазме, ч Mean retention time in plasma, h	0.94 ± 0.05	$1.34 \pm 0.11^*$
Абсолютная биодоступность, % / Absolute bioavailability, %	100	11.1 ± 2.6
Связь с белками плазмы, % / Plasma proteins bindings, %	55.1 ± 1.0	55.1 ± 1.0

* Статистически значимые отличия от показателя при внутривенном введении соединения GRS ($p < 0.05$).
Significant differences from intravenous administration of the GRS compound ($p < 0.05$).

ственного определения аналитической методики – 10 нг/мл). Среднее время удержания соединения GRS в плазме (MRT) – 0.94 ч (рис. 2).

Биодоступность производного индолинона при внутрижелудочном введении крысам составляет всего 11–12 % вследствие пресистемной элиминации при первом пассаже через тонкий кишечник и печень. Его максимальная концентрация в плазме (150.2 нг/мл) достигалась через 30 мин, спустя 8 ч соединение в плазме практически не определялось (см. рис. 2). При внутрижелудочном введении соединение GRS имеет значительно большие, чем при внутривенном введении, объем распределения (26.53 л) и общий клиренс (11.93 л/ч) (см. табл. 1). Кроме того, объем распределения GRS значительно превышает объем всех жидких сред организма крысы, а его общий клиренс в 5.6 раза выше скорости печеночного кровотока [14]. Это объясняется значительным распределением и депонированием GRS в органах и тканях [13], и, вероятно, интенсивной ферментативной инактивацией в печени. Длительный период полуэлиминации (1.45 ч) и продолжительное удержание в плазме (1.34 ч) при внутрижелудочном введении являются следствием медленного поступления соединения GRS в кровь в процессе всасывания из кишечника и перераспределения из тканей.

Доля почечного клиренса соединения GRS при внутрижелудочном введении в 3.7 раза ниже, чем при внутривенном введении. Очевидно, большее количество молекул выводится с мочой

volume of all liquid media of the rat body, and its total clearance is 5.6 times higher than the liver blood flow rate [14]. This is due to the significant distribution and accumulation of GRS in organs and tissues [13], and probably, due to an intensive enzymatic inactivation in the liver. A long half-life (1.45 h) and prolonged retention in plasma (1.34 h) with oral administration are a consequence of the slow entering of the GRS compound into the bloodstream upon absorption from the intestine and redistribution from tissues.

The proportion of renal clearance of the GRS compound in oral administration is 3.7 times lower than with intravenous administration. Obviously, more molecules are excreted in the urine unchanged when administered intravenously than when administered orally.

The GRS compound is completely eliminated from the body in 8 and 12 h with intravenous and oral administration, respectively (see Table 2), cumulative excretion of GRS with oral administration is insignificant, and does not exceed 1%. Previously, an experiment *in vitro* showed that the GRS compound after 10-min incubation with platelets of rats reduced their ability to aggregate by 40% [7], such systemic exposure of GRS in plasma is sufficient for a persistent antiplatelet effect without the risk of bleeding. The antiplatelet effect after a single oral administration of the GRS compound lasts for 8 h.

$\log (C_o/C_w)$ (C_o and C_w are concentrations of a substance in the *n*-octanol and water phases, respectively) of the GRS indolinone derivative in the *n*-octanol-water system is 0.9, which indicates its lipophilic

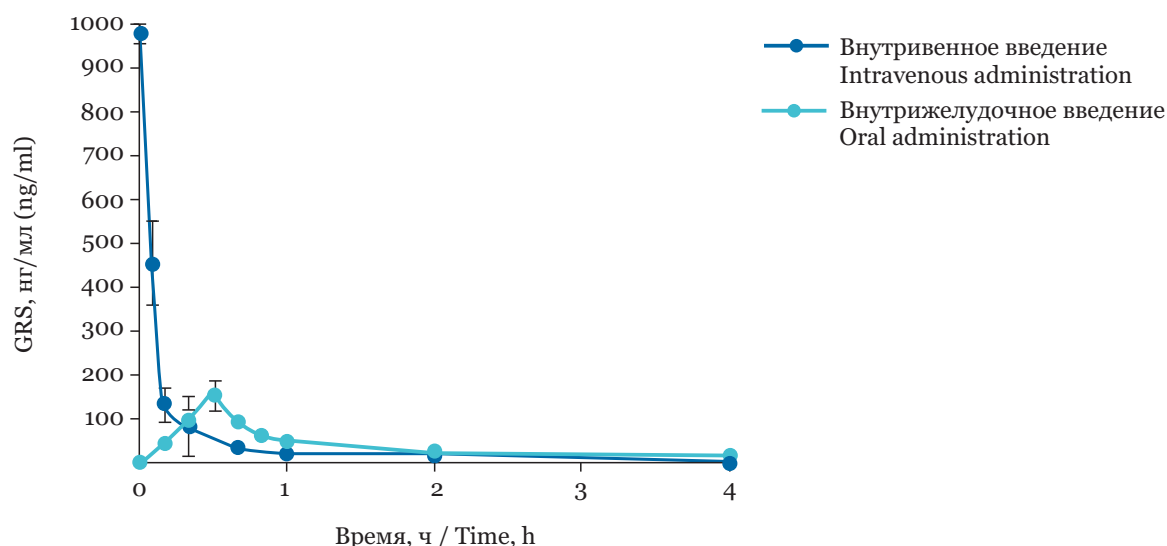


Рис. 2. Фармакокинетический профиль соединения GRS в плазме крыс после однократного внутривенного введения в дозе 1 мг/кг и внутрижелудочного введения в дозе 10 мг/кг
Fig. 2. The pharmacokinetic profile of the GRS compound in rat plasma after a single intravenous administration at a dose of 1 mg/kg and oral administration at a dose of 10 mg/kg

в неизмененном виде при внутривенном введении, чем при внутрижелудочном введении.

Соединение GRS полностью элиминируется из организма за 8 и 12 ч при внутривенном и внутрижелудочном введении соответственно (табл. 2), кумулятивная экскреция GRS при внутрижелудочном введении незначительная, не превышает 1 %. Ранее в опыте *in vitro* было показано, что соединение GRS после 10-минутной инкубации с тромбоцитами крыс снижало их способность к агрегации на 40 % [7], такой системной экспозиции GRS в плазме достаточно для стойкого антиагрегантного эффекта без опасности развития кровотечения. Антиагрегантное действие после однократного внутрижелудочного введения соединения GRS сохраняется на протяжении 8 ч.

Показатель $\text{Log}(C_o/C_b)$ (C_o и C_b – равновесные концентрации вещества в *n*-октанольной и водной фазе соответственно) производного индолинона GRS в системе *n*-октанол – вода составляет 0,9, что указывает на его липофильную природу. Низкие кумулятивная экскреция и почечный клиренс связаны с активной канальцевой реабсорбцией, характерной для липофильных соединений [15]. Соединение GRS является субстратом гликопротеина P и связывается с белками плазмы на 55,1 % [13], что уменьшает поступление в мочу.

Полученные данные свидетельствуют о незначительном выведении неизмененного соединения GRS почками. Ранее было показано, что его концентрация в печени в 4 раза превышает концентрацию в плазме (коэффициент тканевой доступности f_t 3.87 ± 1.30) [13]. Возможными причинами низкого почечного клиренса соединения GRS являются преимущественное выведение с желчью или экскреция в виде метаболитов.

На хроматограммах мочи животных, получавших GRS, выявлялся дополнительный пик, кроме пика GRS. Скорее всего, дополнительный пик обу-

nature. Low cumulative excretion and renal clearance are associated with active tubular reabsorption characteristic of lipophilic compounds [15]. The GRS compound is a substrate of P-glycoprotein and binds to plasma proteins by 55.1% [13], which reduces urinary excretion.

The data obtained indicate a mild renal excretion of the unchanged GRS compound. Previously, it was shown that its concentration in the liver is 4 times higher than the concentration in plasma (f_t 3.87 ± 1.30) [13]. Possible reasons for the low renal clearance of the GRS compound are predominant biliary excretion or excretion as metabolites.

On the urine chromatograms of animals receiving GRS, an additional peak was detected, except for the GRS peak. Most likely, the additional peak is due to the presence of a metabolite. Judging by the shorter retention time in plasma, the possible metabolite (t_R 10.5 min) has more hydrophilic properties than the GRS compound (t_R 13.1 min).

Thus, the indolinone derivative GRS after a single intravenous and oral administration, being a lipophilic compound, is rapidly distributed by passive diffusion in organs and tissues, undergoes biotransformation in the liver, and is reabsorbed in the renal tubules. With both routes of administration, the GRS compound is excreted in the urine primarily as metabolites.

The GRS compound is an antithrombotic agent capable of reducing platelet aggregation [16]. Its use is planned for the secondary prevention of cardiovascular events in patients who have had myocardial infarction or ischemic stroke. In such patients, renal excretory function is often impaired due to renal failure, congestive heart failure, and increased secretion of antidiuretic hormone [17]. The GRS compound is excreted unchanged in the urine in small amounts, therefore, in cardiovascular diseases, the likelihood of a change in its pharmacokinetics is small, which will not require dose adjustment.

Таблица 2. Доля почечной экскреции соединения GRS в зависимости от времени после введения
Table 2. The proportion of renal excretion of the GRS compound as a function of time after administration

Время, ч / Time, h	Внутривенное введение Intravenous administration		Внутрижелудочное введение Oral administration	
	нг / ng	%	нг / ng	%
0–2	5475 ± 685	88	2325 ± 225	14
2–4	500 ± 160	8	7795 ± 880	48
4–8	249 ± 40	4	4951 ± 540	30
8–12	—	—	1256 ± 191	8
12–24	—	—	—	—
Кумулятивная экскреция, нг Cumulative excretion, ng	6225		16327	

словлен присутствием метаболита. Судя по меньшему времени удержания в плазме, возможный метаболит (tR 10.5 мин) обладает более гидрофильными свойствами, чем соединение GRS (tR 13.1 мин).

Таким образом, производное индолинона GRS после однократного внутривенного и внутрижелудочного введения как липофильное соединение пассивной диффузией быстро распределяется в органах и тканях, подвергается биотрансформации в печени и реабсорбируется в почечных канальцах. При обоих путях введения соединение GRS выводится с мочой преимущественно в виде метаболитов.

Соединение GRS является антитромботическим средством, способным снижать агрегацию тромбоцитов [16]. Его применение планируется для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда или ишемический инсульт. У таких пациентов часто нарушена выделительная функция почек вследствие почечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, повышенной секреции антидиуретического гормона [17]. Соединение GRS в незначительном количестве выводится в неизмененном виде с мочой, поэтому при сердечно-сосудистых заболеваниях вероятность изменения его фармакокинетики мала, что не потребует коррекции дозы.

Длительная системная экспозиция при внутривенном введении указывает на возможность

Long-term systemic exposure with intravenous administration indicates the possibility of using the indolinone derivative GRS for the relief of acute conditions.

CONCLUSION

The GRS compound, regardless of the route of administration, is excreted in the urine mainly as metabolites; no more than 2.5% of the administered dose is excreted unchanged. Metabolic clearance is more prominent with oral administration of GRS.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

применения производного индолинона GRS для купирования острых состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соединение GRS вне зависимости от пути введения выводится с мочой преимущественно в виде метаболитов, в неизмененном виде выводится не более 2.5 % от введенной дозы. Метаболический клиренс более выражен при внутрижелудочном введении GRS.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Вопросы здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания. URL: https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 (дата обращения: 10.10.2022).
2. Попова Л.В., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. Антиагрегантная терапия в кардиологии // Клин. медицина. 2016;94(10):729-736. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-10-729-736.
3. Ibanez B., James S., Agewall S. et al., ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2018;39(2):119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
4. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al., ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines, ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association

REFERENCES

1. World Health Organization. Health topics. Cardiovascular diseases. URL: https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 (accessed 10.10.2022).
2. Popova L.V., Aksanova M.B., Khlevchuk T.V. Antiplatelet therapy in cardiology. *Klin. Med.* 2016;94(10):729-736. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-10-729-736. (In Russ.)
3. Ibanez B., James S., Agewall S. et al., ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018;39(2):119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
4. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al., ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines, ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart*

- for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* 2018;39(3):213-260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
5. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012;141(2):e637S-e668S. DOI: 10.1378/chest.11-2306.
 6. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // *Рос. кардиол. журн.* 2013;4S3:5-100. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4S3-5-100.
 7. Быков В.В., Чернышева Г.А., Смольякова В.И. и др. Антиагрегантная активность нового производного индолинона // *Эксперимент. и клин. фармакология.* 2019;82(7):10-13. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-7-10-13.
 8. European Medicines Agency. Guideline on Bioanalytical Method Validation. London, 21 Jul 2011. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf (дата обращения: 30.09.2022).
 9. Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry. 2018. 41 p.
 10. Рекомендации по межгосударственной стандартизации. РМГ 61.2010. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200094703> (дата обращения: 30.09.2022).
 11. Mishra P., Pandey C.M., Singh U., Keshri A., Sabaretnam M. Selection of appropriate statistical methods for data analysis // *Ann. Card. Anaesth.* 2019;22(3):297-301. DOI: 10.4103/aca.ACA_248_18.
 12. Ye C., Sweeny D., Sukbuntherng J. et al. Distribution, metabolism, and excretion of the anti-angiogenic compound SU5416 // *Toxicol. In Vitro.* 2006;20(2):154-162. DOI: 10.1016/j.tiv.2005.06.047.
 13. Bykov V.V., Bykova A.V., Leonov K.A., Vengerovskii A.I., Udut V.V. Distribution and transmembrane transport as the basis of proper pharmacodynamics of an antithrombotic drug – an indolinone derivative // *Res. J. Pharm. Tech.* 2022;15(3):1241-1244. DOI: 10.52711/0974-360X.2022.00207.
 14. Gibson C.R., Gleason A., Messina E. Measurement of total liver blood flow in intact anesthetized rats using ultrasound imaging // *Pharmacol. Res. Perspect.* 2021;9(2):e00731. DOI: 10.1002/prp2.731.
 15. Fleck C., Bräunlich H. Factors determining the relationship between renal and hepatic excretion of xenobiotics // *Arzneimittelforschung.* 1990;40(8):942-946.
 16. Быков В.В., Смольякова В.И., Чернышева Г.А. и др. Влияние нового антитромботического средства GRS – стимулятора растворимой гуанилатциклазы на эндотелиальную дисфункцию у крыс после инфаркта миокарда // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины.* 2021;172(12):707-710. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-172-12-707-710.
 17. Asconapé J.J. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease // *Handb. Clin. Neurol.* 2014;119:417-432. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00027-8.
 18. J. 2018;39(3):213-260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
 5. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2):e637S-e668S. DOI: 10.1378/chest.11-2306.
 6. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;4S3:5-100. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4S3-5-100.
 7. Bykov V.V., Chernysheva G.A., Smolyakova V.I. et al. Antiplatelet activity of a new indolinone derivative. *Experimental and Clinical Pharmacology,* 2019;82(7):10-13. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-7-10-13.
 8. European Medicines Agency. Guideline on Bioanalytical Method Validation. London, 21 Jul 2011. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf (accessed 30.09.2022).
 9. *Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry* (2018). 41 p.
 10. Recommendations for interstate standardization. RMG 61.2010. Indicators of accuracy, trueness, precision of methods of quantitative chemical analysis. Assessment Methods. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200094703> (accessed 30.09.2022).
 11. Mishra P., Pandey C.M., Singh U., Keshri A., Sabaretnam M. Selection of appropriate statistical methods for data analysis. *Ann. Card. Anaesth.* 2019;22(3):297-301. DOI: 10.4103/aca.ACA_248_18.
 12. Ye C., Sweeny D., Sukbuntherng J. et al. Distribution, metabolism, and excretion of the anti-angiogenic compound SU5416. *Toxicol. In Vitro.* 2006;20(2):154-162. DOI: 10.1016/j.tiv.2005.06.047.
 13. Bykov V.V., Bykova A.V., Leonov K.A., Vengerovskii A.I., Udut V.V. Distribution and transmembrane transport as the basis of proper pharmacodynamics of an antithrombotic drug – an indolinone derivative. *Res. J. Pharm. Tech.* 2022;15(3):1241-1244. DOI: 10.52711/0974-360X.2022.00207.
 14. Gibson C.R., Gleason A., Messina E. Measurement of total liver blood flow in intact anesthetized rats using ultrasound imaging. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2021;9(2):e00731. DOI: 10.1002/prp2.731.
 15. Fleck C., Bräunlich H. Factors determining the relationship between renal and hepatic excretion of xenobiotics. *Arzneimittelforschung,* 1990;40(8):942-946.
 16. Bykov V.V., Smol'yakova V.I., Chernysheva G.A. et al. Effect of a new antithrombotic drug GRS, a soluble guanylate cyclase stimulator, on endothelial dysfunction in rats after myocardial infarction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2021;172(12):707-710. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-172-12-707-710.
 17. Asconapé J.J. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2014;119:417-432. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00027-8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Быков Владимир Валерьевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; начальник отдела фармакологических исследований ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар»), Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-5145-2184.

Быкова Арина Владимировна – канд. биол. наук, научный сотрудник ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар»), Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-8495-8560.

Леонов Клим Андреевич – канд. хим. наук, руководитель группы хромато-масс-спектрометрии ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар»), Томск, Россия. ORCID: 0000-0003-4268-1724.

Венгеровский Александр Исаакович – д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России», Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-5094-3742.

Удут Владимир Васильевич – д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий лабораторией физиологии, молекулярной и клинической фармакологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-3829-7132.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Bykov – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University; Head, Department of Pharmacological Research, Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR, LLC), Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5145-2184.

Arina V. Bykova – Cand. Sci. (Bio.), Researcher, Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR, LLC), Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-8495-8560.

Klim A. Leonov – Cand. Sci. (Chem.), Head, Chromatography-Mass Spectrometry Group, Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR, LLC), Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4268-1724.

Alexander I. Vengerovskii – Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Higher School of the Russian Federation, Head, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-5094-3742.

Vladimir V. Uдут – Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Therapeutic Work, Head, Laboratory of Physiology, Molecular and Clinical Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3829-7132.

Анализ обеспечения лекарственными средствами льготных категорий граждан на территории Новосибирской области

А.С. Джупаров¹, Г.Я. Ибрагимова², И.А. Джупарова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

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

АННОТАЦИЯ

В е д е н и е . Несмотря на значительные финансовые ресурсы, выделяемые на лекарственную помощь в субъектах Российской Федерации, сохраняются различия в обеспечении гарантий доступности лекарственных препаратов населению, имеющему право на меры социальной поддержки. В связи с этим разработка организационно-фармацевтических мероприятий по оптимизации системы льготного лекарственного обеспечения населения (на примере Новосибирской области (НСО)) представляет собой актуальное направление современной фармацевтической науки.

Ц е л ь . Анализ обеспечения лекарственными средствами льготных категорий граждан на территории НСО.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Источниками информации служили ведомственные материалы государственного казенного учреждения (ГКУ) НСО «Новосибоблфарм», база ГКУ «Новосибоблфарм» по стоимости и количеству обеспеченных и отложенных рецептов за период 2019–2021 гг. по 35 муниципальным образованиям (МО) НСО. Использовались контент-анализ, метод экспертных оценок, логический, непараметрический (ранговый), экономико-статистический, кластерный анализ.

Р е з у л ь т а т ы . Мониторинг количества граждан, имеющих право на получение лекарственных препаратов на льготных условиях, за анализируемый период в федеральном сегменте позволил установить прирост льготополучателей на 13.96 %, а в региональном сегменте сокращение на 5.19 %, анализ количества и стоимости обеспеченных рецептов и поставленных лекарственных средств за этот период показал, что лекарственная помощь региональным льготополучателям улучшилась, а федеральным льготополучателям ухудшилась по всем показателям. В результате оценки структурной схожести системы обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) были выделены территориальные системы льготного лекарственного обеспечения МО НСО отдельно по федеральному и региональному сегментам за 2019–2021 гг. Установлено, что в федеральном сегменте только 18 (51.4 %) МО в 2019 г., 20 (57.14 %) МО в 2021 г. из 35 МО Новосибирской области имеют рациональную структуру льготного лекарственного обеспечения, прирост составил 11.16 %. В региональном сегменте только 21 (60.0 %) МО в 2019 г., 22 (62.80 %) МО в 2021 г. из 35 МО Новосибирской области имеют рациональную структуру льготного лекарственного обеспечения, прирост составил 4.76 %.

З а к л ю ч е н и е . Выявлена нерациональная структура льготного лекарственного обеспечения, заключающаяся в ее существенной структурной схожести в кластерах, асимметрии по федеральному и региональному сегментам, что требует углубленного исследования и пересмотра инфраструктуры льготного лекарственного обеспечения, обоснования новых направлений перспективного развития системы ОНЛС.

Ключевые слова: обеспечение необходимыми лекарственными средствами, Новосибирская область, мониторинг.

Образец цитирования: Джупаров А.С., Ибрагимова Г.Я., Джупарова И.А. Анализ обеспечения лекарственными средствами льготных категорий граждан на территории Новосибирской области // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):87-98. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-87-98

Поступила в редакцию 28.03.2022
Прошла рецензирование 04.05.2022
Принята к публикации 27.05.2022

Автор, ответственный за переписку
Джупарова Ирина Алексеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: uefarm@mail.ru

Received 28.03.2022
Revised 04.05.2022
Accepted 27.05.2022

Corresponding author
Irina A. Dzhiparova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: uefarm@mail.ru

Analysis of the provision of medicines to beneficiary categories of citizens in the Novosibirsk Region

A.S. Dzhusuparov¹, G.Ya. Ibragimova², I.A. Dzhusuparova¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Introduction. Despite the significant financial resources for pharmaceutical care in the constituent entities of the Russian Federation, differences remain in ensuring the availability of drugs to the citizens eligible for social support. In this regard, the development of organizational and pharmaceutical measures to optimize the system of subsidized provision of medicines for the population (in the example of the Novosibirsk Region (NR)) is an important area of modern pharmaceutical science.

Aim. Analysis of the provision of medicines to beneficiaries in the Novosibirsk Region.

Materials and methods. The sources of information were materials of the Novosiboblpharm, State Public Institution of Novosibirsk Region, the database of the Novosibirskoblpharm on the cost and number of provided and deferred prescriptions during 2019–2021 for 35 municipal entities (MEs) of the NR. Content analysis, expert assessment method, logical, non-parametric (rank), economic and statistical, and cluster analysis were used.

Results. Monitoring of the number of citizens, eligible to receive medicines on preferential terms for the analyzed period in the federal segment revealed an increase in beneficiaries by 13.96%, and in the regional segment – a decrease by 5.19%. Analysis of the number and cost of provided prescriptions and medicines supplied during this period showed that pharmaceutical care to regional beneficiaries has improved, while to federal beneficiaries – worsened in all indices. As a result of an assessment of structural similarity of the Provision of Essential Medicines (PEM), during 2019–2021, the territorial systems of subsidized provision of medicines of MEs of the NR were separated into the federal and the regional segments. It was found that in the federal segment, only 18 (51.4%) MEs in 2019, 20 (57.14%) MEs in 2021 of 35 MEs of the NR have a rational structure of subsidized provision of medicines, and the increase was 11.16%. In the regional segment, only 21 (60.0%) MEs in 2019, 22 (62.80%) MEs in 2021 of 35 MEs in the NR had a rational structure of subsidized provision of medicines, the increase was 4.76%.

Conclusion. An irrational structure of subsidized provision of medicines has been identified, which consists in its substantial structural similarity in clusters, and asymmetry in the federal and regional segments, that requires an in-depth research and revision of the subsidized provision of medicines structure, substantiation of new directions for the future development of the PEM system.

Keywords: Provision of Essential Medicines, Novosibirsk Region, monitoring.

Citation example: Dzhusuparov A.S., Ibragimova G.Ya., Dzhusuparova I.A. Analysis of the provision of medicines to beneficiary categories of citizens in the Novosibirsk Region. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):87–98. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-87-98

ВВЕДЕНИЕ

Государственная политика по регулированию лекарственного обеспечения населения реализуется в льготном лекарственном обеспечении отдельных категорий населения, получающих лекарственные средства (ЛС) при амбулаторном лечении бесплатно или со скидкой [1–5].

Лекарственное обеспечение отдельных категорий граждан за счет средств федерального бюджета осуществляется в соответствии с федеральным законом от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» [6]. Лекарственное же обеспечение граждан за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации осуществляется на основании постановления Правительства Рос-

INTRODUCTION

The state policy for the regulation of provision of medicines to the population is implemented in the form of subsidized provision of medicines to certain groups of population receiving them for the outpatient treatment free of charge or at a discount [1–5].

The provision of medicines to certain categories of citizens at the expense of the federal budget is implemented in accordance with the Federal Law of July 17, 1999 No. 178-FZ On State Social Assistance [6]. While the preferential provision of medicines to citizens at the expense of the budgets of the Russian Federation's constituent entities is carried out based on the Decree of the Government of the Russian Federation dated July 30, 1994 No. 890 "On state support

сийской Федерации от 30.07.1994 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [7], которым утвержден перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, и перечень групп населения, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства отпускаются по рецептам врачей с 50-процентной скидкой.

Начиная с 2005 г. из федерального бюджета были выделены значительные финансовые ресурсы на лекарственное обеспечение отдельных категорий граждан. Жизненно важные лекарственные средства для многих пациентов стали более доступны, а по ряду заболеваний существенно улучшилось качество жизни пациентов. Программа обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) оказала серьезное влияние на развитие фармацевтического рынка Новосибирской области. Работа по совершенствованию лекарственного обеспечения населения продолжается в рамках утвержденной Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 г.

Однако, несмотря на значительные финансовые ресурсы, выделяемые на лекарственную помощь в субъектах Российской Федерации, сохраняются различия в обеспечении гарантий доступности лекарственных препаратов населению, имеющему право на меры социальной поддержки. В связи с этим разработка организационно-фармацевтических мероприятий по оптимизации системы льготного лекарственного обеспечения населения (на примере Новосибирской области) представляет собой актуальное направление современной фармацевтической науки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ обеспечения лекарственными средствами льготных категорий граждан на территории Новосибирской области. Для реализации поставленной цели была определена задача: разработать и апробировать методику мониторинга и оценки структурной схожести системы ОНЛС в Новосибирской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источниками информации служили ведомственные материалы государственного казенного учреждения (ГКУ) Новосибирской области

for the development of the medical industry and improvement of the provision of the population and healthcare institutions with medicines and medical products” [7], which has approved a list of population groups and disease entities, for the outpatient treatment of these groups and nosologies, the medicines and medical products are dispensed by prescription free of charge; and a list of groups of citizens, in the outpatient treatment of which the medicines are dispensed by prescription with a 50% discount.

Since 2005, significant financial resources have been allocated from the federal budget for the provision of medicines of certain groups of citizens. The essential medicines have become more accessible for many patients, and the quality of life of patients with certain diseases has significantly improved. The program of Provision of Essential Medicines (PEM) has significantly improved the pharmaceutical market in the Novosibirsk Region. The work on improving the provision of medicines to the population continues within the approved Strategy for Provision of Medicines to the Population of the Russian Federation until 2025.

However, despite the significant financial resources allocated for pharmaceutical care in the constituent entities of the Russian Federation, differences remain in ensuring the availability of drugs to the population entitled to these social benefits. In this regard, organizational and pharmaceutical measures to optimize the system of subsidized provision of medicines for the population (in the example of the Novosibirsk Region) are an important direction of modern pharmaceutical science.

AIM OF THE RESEARCH

To analyze the provision of medicines to beneficiaries in the Novosibirsk Region. To achieve this goal, we developed and tested a methodology for monitoring and evaluating the structural similarity of the PEM system in the Novosibirsk Region.

MATERIALS AND METHODS

The sources of information were the departmental materials of the Novosiboblpharm, State Public Institution (SPI) of the Novosibirsk Region; the database of the Novosibirskoblpharm on the cost and number of provided and deferred prescriptions for 2019–2021 of 35 municipal entities (MEs) of the Novosibirsk Region.

Research methods: content analysis, method of expert assessments, logical, non-parametric (rank), economic and statistical, cluster and retrospective analyses. The study results were processed using the Statistics + 3.5.0 and STATISTICA 6.0 software.

«Новосибоблфарм», база ГКУ «Новосибоблфарм» по стоимости и количеству обеспеченных и отложенных рецептов за период 2019–2021 гг. по 35 муниципальным образованиям (МО) Новосибирской области.

Методы исследования – контент-анализ, метод экспертных оценок, логический, непараметрический (ранговый), экономико-статистический, кластерный и ретроспективный анализы. Обработку результатов исследования осуществляли с помощью программ «Статистика+ 3.5.0» и STATISTICA 6.0.

В результате контент-анализа научной фармацевтической литературы, нормативных документов Минздрава РФ и Новосибирской области была разработана методика мониторинга и оценки структурной схожести системы ОНЛС в Новосибирской области (рис. 1). Методика включала на первом этапе сбор и анализ организационно-фармацевтических показателей реализации системы ОНЛС по сегментам в Новосибирской области за 2019–2021 гг., расчет относительных показателей прироста. На втором этапе экспертным путем был определен перечень качественных показателей системы ОНЛС для оценки структурной схожести. В созданную группу экспертов в количестве 35 чел. вошли руководители аптечных сетей, заведующие аптеками, начальники или заместители, специалисты отдела лекарственного обеспечения населения Минздрава Новосибирской области, ГКУ «Новосибоблфарм». Оценка уровня компетентности экспертов проводилась по наличию квалификационной категории, ученой степени, коэффициенту аргументации [4]. Согласованность мнений экспертов в отношении значимости указанных качественных показателей определялась путем расчета коэффициента конкордации, что означает высокую степень согласованности мнений. В результате анонимного анкетирования экспертами были отобраны 3 качественных показателя системы ОНЛС: количество рецептов на отсроченном обслуживании на 1 федерального (регионального) льготополучателя; средняя стоимость рецепта для федеральных (региональных) льготополучателей; количество торговых наименований (ТН) ЛП на 1 федерального (регионального) льготополучателя. Была сформирована база данных по 35 муниципальным образованиям Новосибирской области за 2019–2021 гг.

При ранжировании МО Новосибирской области по каждому из анализируемых показателей использовался принцип присвоения наивысшего ранга – 1 для МО, у которого показатель имел

As a result of the content analysis of scientific pharmaceutical literature, regulatory documents of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Novosibirsk Region, a methodology for monitoring and evaluating the structural similarity of the PEM system in the Novosibirsk Region was developed (Fig. 1). The methodology included, at the first stage, the collection and analysis of organizational and pharmaceutical indicators of the implementation of the PEM system by segments in the Novosibirsk Region for 2019–2021, the calculation of relative growth rates. In the second stage, an expert group determined a list of quality indicators of the PEM system to assess structural similarity. The expert group consisted of 35 people and included heads of pharmacy chains, directors of pharmacies, chiefs or deputies of the Department of Provision of Medicines of the Ministry of Health of the Novosibirsk Region, the Novosibirskoblpharm. The assessment of the level of experts' competence was carried out by a professional grade, academic degree, and knowledge coefficient [4]. The agreement of experts' opinions regarding the significance of these qualitative indicators was determined by calculating the concordance coefficient, which means a high degree of agreement of opinions. As a result of an anonymous survey, the experts selected 3 qualitative indicators of the PEM system: the number of deferred prescriptions per 1 federal (regional) beneficiary; the mean cost of a prescription for federal (regional) beneficiaries; the number of trade names (TNs) of drugs per 1 federal (regional) beneficiary. A database was made for 35 MEs of the Novosibirsk Region for 2019–2021.

We ranked the MEs of the Novosibirsk Region according to each of the analyzed indicators. The highest rank (1) was assigned to the MEs, in which the indicator had the greatest value, and the lowest rank (35) was for the MEs, which has the lowest value of the indicator. Following the methodology, we calculated the total ranks, and the squared deviations of the total ranks from the mean value to determine the measure of structural similarity of the PEM system of federal and regional beneficiaries in the Novosibirsk Region.

To assess the structural similarity of the territorial systems of subsidized provision of medicines in the Novosibirsk region, the concordance coefficient was calculated using the formula

$$W = 12 \times S / (M2 \times (N3 - N)),$$

where W is the concordance coefficient;

S is the sum of squared deviations of the total ranks of MEs of the Novosibirsk Region from the mean total rank;

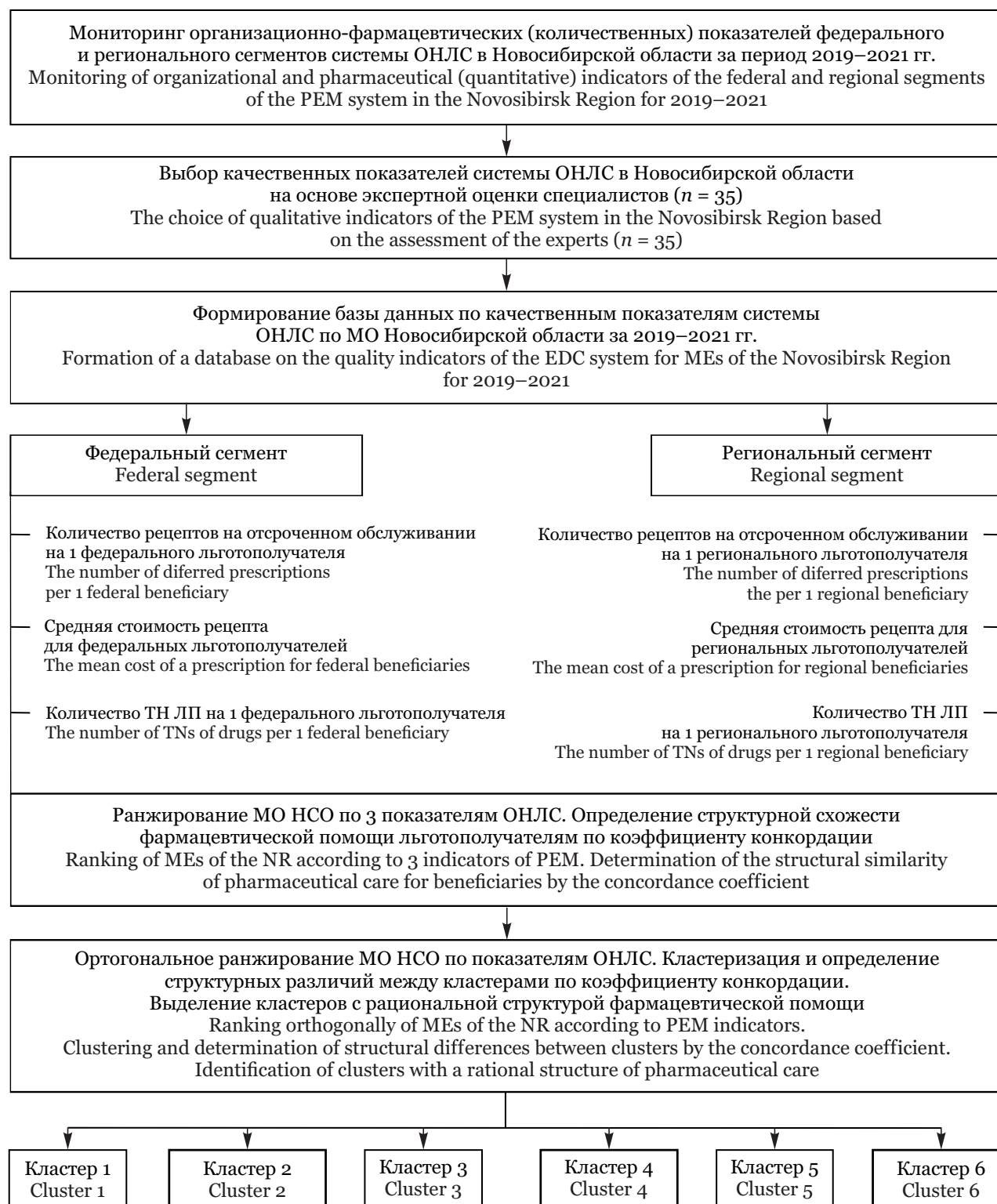


Рис. 1. Методика мониторинга и оценки структурной схожести системы обеспечения необходимыми лекарственными средствами в Новосибирской области (ОНЛС – обеспечение необходимыми лекарственными средствами;

МО – муниципальное образование; ТН – торговое наименование; ЛП – лекарственный препарат)

Fig. 1. Methodology for monitoring and evaluating the structural similarity of the Provision of Essential Medicines (PEM) system in the Novosibirsk Region (PEM – Provision of Essential Medicines; MEs – municipal entities; TNs – trade names)

наибольшее значение, и наименьший ранг – 35 для МО, имеющего наименьшее значение показателя. В соответствии с методикой осуществляли расчет суммарных рангов, квадратов отклонений суммарных рангов от среднего значения для определения меры структурной схожести системы ОНЛС федеральных и региональных льготополучателей в МО Новосибирской области.

Для оценки структурной схожести территориальных систем льготного лекарственного обеспечения в МО Новосибирской области производился расчет коэффициента конкордации по формуле

$$W = 12 \times S / (M^2 \times (N_3 - N)),$$

где W – коэффициент конкордации;

S – сумма квадратов отклонений суммарных рангов МО Новосибирской области от среднего суммарного ранга;

M – число качественных показателей ОНЛС (3);

N – число сравниваемых МО Новосибирской области (35).

Следующий этап исследования включал формирование кластеров МО Новосибирской области со схожими структурами. Для этого было проведено ортогональное ранжирование, т.е. ранжирование качественных показателей по значениям рангов каждого МО Новосибирской области отдельно по федеральному и региональному сегментам за 2019–2021 гг. При этом наименьшему значению ранга присваивали высший ранг – 1, а наибольшему – низший ранг – 3. Затем производилась группировка МО Новосибирской области, у которых порядок следования рангов по рассматриваемым показателям совпадает, и выделение кластеров с рациональной структурой льготного лекарственного обеспечения, выявлялись различия в лекарственном обеспечении населения, имеющего право на меры социальной поддержки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал мониторинг, количество граждан, имеющих право на льготный отпуск лекарственных препаратов, за период 2019–2021 гг. сократилось (табл. 1). Так, с 2019 г. количество граждан, имеющих право на бесплатную медицинскую помощь в части обеспечения необходимыми ЛС, в Новосибирской области сократилось на 1.48 %, с 335 969 чел. в 2019 г. до 330 984 чел. в 2021 г., причем за анализируемый период в федеральном сегменте наблюдается прирост льготополучателей на 13.96 %, а в региональном сегменте, наоборот, сокращение на 5.19 %.

Результаты мониторинга организационно-фармацевтических (количественных) показателей

M is the number of quality indicators of the PEM (3);
N is the number of compared MEs in the Novosibirsk Region (35).

The next stage of the study included the formation of clusters of MEs of the Novosibirsk Region with similar structures. For this, the ranking of qualitative indicators according to the rank values of each ME of the Novosibirsk Region separately for federal and regional segments for 2019–2021 was carried out. At the same time, the lowest rank value was assigned the highest rank (1), and the highest value – the lowest rank (3). Then, the Novosibirsk Region MEs were grouped, in which the order of ranks for the studied indicators coincides. Then we defined the clusters with a rational structure of subsidized pharmaceutical provision and revealed differences in drug provision for beneficiaries.

RESULTS AND DISCUSSION

As monitoring showed, the number of beneficiaries for 2019–2021 decreased (Table 1). So, since 2019, the number of citizens eligible for free pharmaceutical care in the Novosibirsk Region has decreased by 1.48%, from 335 969 people in 2019 to 330 984 people in 2021, and for the analyzed period in the federal segment there is an increase in beneficiaries by 13.96%, and in the regional segment, on the contrary, a decrease by 5.19%.

The results of monitoring the organizational and pharmaceutical (quantitative) indicators of the implementation of the PEM system in the Novosibirsk Region for 2019–2021 are presented in Table 2.

Monitoring of organizational and pharmaceutical (quantitative) indicators of the implementation of the PEM system in the Novosibirsk Region for 2019–2021 showed that provision of medicines to regional beneficiaries has generally improved, as evidenced by the cost of provided prescriptions (13.8%) and supplied drugs (14.39%) (see Table 2). The provision of medicines of federal beneficiaries deteriorated in all indices over the analyzed period, which is explained by a reduction in funding for the federal part of the PEM. The most important indicator of subsidized pharmaceutical provision, which characterizes its timeliness, is the number of deferred prescriptions during the initial presentation of a prescription to a pharmacy. The results of the study showed that the number of deferred prescriptions increased by 33 times in the federal and 48 times in the regional segments during the analyzed period, due to the shortage of medicines caused by the pandemic. Table 3 shows the results of monitoring the organizational and pharmaceutical (qualitative) indicators of the implementation of the PEM system

Таблица 1. Динамика численности граждан Новосибирской области, сохранивших право на льготное лекарственное обеспечение в 2019–2021 гг.**Table 1.** The dynamics of the number of beneficiaries of the Novosibirsk Region in 2019–2021

Показатель Indicator	2019	2020	Прирост Growth (%)	2021	Прирост Growth (%)
Количество льготополучателей (чел.) Number of beneficiaries (persons)	335 969	331 786	–1.25	330 984	–0.24
В том числе в федеральном сегменте Including the federal segment	65 064	72 444	11.34	74 147	2.35
В том числе в региональном сегменте Including the regional segment	270 905	259 342	–4.27	256 837	–0.97

реализации системы ОНЛС в Новосибирской области за 2019–2021 гг. представлены в табл. 2.

Мониторинг организационно-фармацевтических (количественных) показателей реализации системы ОНЛС в Новосибирской области за 2019–2021 гг. показал, что лекарственная помощь региональным льготополучателям в целом улучшилась, об этом свидетельствуют показатели стоимости обеспеченных рецептов (13.8 %) и поставленных лекарственных средств (14.39 %) (см. табл. 2). Лекарственное обеспечение федеральных льготополучателей ухудшилось по всем показателям за анализируемый период, что объясняется сокращением финансирования федеральной программы ОНЛС. Важнейшим индикатором льготного лекарственного обеспечения, характеризующим его своевременность, является количество рецептов, принятых на отсроченное обслуживание при первичном обращении пациента в аптечную организацию. Результаты исследования показали, что количество рецептов, зарегистрированных на отложенном спросе в аптечной организации, увеличилось в 33 раза по федеральному и в 48 раз по региональному сегментам ОНЛС за анализируемый период, вследствие сложившегося из-за пандемии дефицита лекарственных средств. В табл. 3. представлены результаты мониторинга организационно-фармацевтических (качественных) показателей реализации системы ОНЛС в Новосибирской области за 2019–2021 гг. За анализируемый период отмечается прирост средней стоимости рецепта в региональном сегменте с 845 до 1171 руб. на 16.37 % и федеральном сегменте с 904 до 1052 руб., прирост составил 38.58 %. Тенденция роста средней стоимости рецепта, особенно в региональном сегменте, объясняется ростом цен на лекарственные средства.

Количество МНН и ТН на одного льготополучателя свидетельствует о реализации гарантий доступности, возможности выбора лекарствен-

in the Novosibirsk Region for 2019–2021. During the analyzed period, there was an increase in the mean cost of a prescription in the regional segment by 16.37% from 845 to 1171 rubles and in the federal segment by 38.58% from 904 to 1052 rubles. The upward trend in the mean cost of a prescription, especially in the regional segment, is explained by rising of medicine prices.

The number of INNs and TNs per 1 beneficiary indicates the availability and possibility of choosing medicines in the PEM system of the Novosibirsk Region. It should be noted that the number of INNs per 1 beneficiary in the federal segment remained virtually unchanged (20), while in the regional segment it increased by 18% from 11 to 13, although prescribing drugs by physicians is based on the List of Vital and Essential Medicines, approved by the order of the Government of the Russian Federation. An analysis of the number of TNs per 1 beneficiary revealed an increase by 40% in the federal segment and a decrease by 11.1% in the regional segments.

On assessing the structural similarity of the PEM system during 2019–2021, the territorial systems of subsidized provision of medicines in the MEs of the Novosibirsk Region were divided into the federal and regional segments. The results of the calculations showed that all clusters have significant (closer to 1 than to 0) values of the concordance coefficient, which indicates the presence of a significant structural similarity of the PEM in MEs assigned to these clusters. In the federal segment, only 18 (51.4%) MEs in 2019, 20 (57.14%) MEs in 2021 of 35 MEs of the Novosibirsk Region have a rational structure of subsidized provision of medicines, the increase was 11.16%. In the regional segment, only 21 (60.0%) MEs in 2019, 22 (62.80%) MEs in 2021 of 35 MEs of the Novosibirsk Region have a rational structure of subsidized provision of medicines, the increase was 4.76%. In cluster I, the treatment is given with cheaper medicines, and in cluster VI – with more expensive. As a result of the analysis, a summary

Таблица 2. Результаты мониторинга организационно-фармацевтических (количественных) показателей реализации системы ОНЛС в Новосибирской области за 2019–2021 гг.**Table 2.** Results of monitoring the organizational and pharmaceutical (quantitative) indicators of the implementation of the PEM system in the Novosibirsk Region in 2019–2021

Показатель Indicator	2019	2020	Прирост Growth (%)	2021	Прирост Growth (%)
Стоимость поставленных ЛС по федеральной льготе (руб.) The cost of drugs supplied under the federal benefit (rubles)	942 231 051.96	1 066 532 564.81	13.19	960 698 281.25	–9.92
Стоимость поставленных ЛС по региональной льготе (руб.) The cost of drugs supplied under the regional benefit (rubles)	919 862 319.93	1 051 413 146.86	14.3	1 052 222 765.06	0.07
Стоимость обеспеченных рецептов по федеральной льготе (руб.) The cost of provided prescriptions under the federal benefit (rubles)	873 588 258.98	965 992 954.20	10.6	895 129 310.09	–7.34
Стоимость обеспеченных рецептов по региональной льготе (руб.) Cost of provided prescriptions under the regional benefit (rubles)	796 475 295.39	956 185 386.70	20.05	969 691 994.73	1.41
Количество обеспеченных рецептов по федеральной льготе (шт.) The number of provided prescriptions under the federal benefit (pieces)	966 191	948 571	–1.82	851 040	–10.28
Количество обеспеченных рецептов по региональной льготе (шт.) The number of provided prescriptions under the regional benefit (pieces)	942 262	910 494	–3.37	828 281	–9.03
Количество рецептов на отсроченном обслуживании по федеральной льготе (шт.) The number of deferred prescriptions by the federal benefit (pieces)	399	558	39,84	13 158	2258
Количество рецептов на отсроченном обслуживании по региональной льготе (шт.) The number of deferred prescriptions by the regional benefit (pieces)	66	130	97	3206	2366

ных средств в системе ОНЛС Новосибирской области. Следует отметить, что количество МНН на одного льготополучателя в федеральном сегменте осталось практически неизменным (20), а в региональном сегменте увеличилось с 11 до 13, прирост составил 18.0 %, хотя назначение ЛП медицинскими работниками происходит из единого перечня жизненно необходимых и важнейших ЛП, утвержденного распоряжением Правительства РФ. Анализ количества торговых наименований, приходящихся на одного льготополучателя, позволил установить увеличение на 40 % в федеральном и сокращение на 11.1 % в региональном сегментах.

matrix of the results of the typology of the Novosibirsk Region's MEs was compiled according to the structural similarity of subsidized pharmaceutical care to the population (Table 4).

MEs from cluster IV have the most rational and available structure of subsidized pharmaceutical care. In this cluster, the mean cost of a prescription corresponds to a higher priority than the number of deferred prescriptions in the federal and regional segments. These are the Zdvinsky, Kargatsky, Bagansky, Bolotninsky, and Kochenevsky districts, the cities of Iskitim, Berdsk, and the district settlement of Koltsovo. The least rational is subsidized pharmaceutical care in MEs, where the

Таблица 3. Результаты мониторинга организационно-фармацевтических (качественных) показателей реализации системы ОНЛС в Новосибирской области за 2019–2021 гг.**Table 3.** Results of monitoring the organizational and pharmaceutical (qualitative) indicators of the implementation of the PEM system in the Novosibirsk Region for 2019–2021

Показатель Indicator	2019	2020	Прирост Growth (%)	2021	Прирост Growth (%)
Средняя стоимость рецепта по федеральной льготе (руб.) The mean cost of a prescription for the federal benefit (rubles)	904	1018	12.6	1052	3.33
Средняя стоимость рецепта по региональной льготе (руб.) The mean cost of a prescription for the regional benefit (rubles)	845	1050	24.2	1171	11.52
Количество МНН ЛП на одного федерального льготополучателя Number of INN of drugs per 1 federal beneficiary	20	21	5	20	–4.76
Количество МНН ЛП на одного регионального льготополучателя Number of INN of drugs per 1 regional beneficiary	11	12	9.1	13	8.33
Количество ТН ЛП на одного федерального льготополучателя Number of TN of drugs per 1 federal beneficiary	5	6	20	7	16.7
Количество ТН ЛП на одного регионального льготополучателя Number of TN of drugs per 1 regional beneficiary	9	10	11.1	8	–20

П р и м е ч а н и е . ОНЛС – обеспечение необходимыми лекарственными средствами; МНН – международное непатентованное наименование; ЛП – лекарственный препарат; ТН – торговое наименование.

N o t e : PEM – Provision of Essential Medicines; INNs – international non-proprietary names; TNs – trade names.

В результате оценки структурной схожести системы ОНЛС были выделены территориальные системы льготного лекарственного обеспечения МО Новосибирской области отдельно по федеральному и региональному сегментам за 2019–2021 гг. Результаты расчетов показали, что все выделенные кластеры имеют существенные (ближе к 1, чем к 0) значения коэффициента конкордации, что свидетельствует о наличии существенной структурной схожести системы льготного лекарственного обеспечения в МО, отнесенных к этим кластерам. Установлено, что в федеральном сегменте только 18 (51.4 %) МО в 2019 г., 20 (57.14 %) МО в 2021 г. из 35 МО Новосибирской области имеют рациональную структуру льготного лекарственного обеспечения, прирост составил 11.16 %. В региональном сегменте только 21 (60.0 %) МО в 2019 г., 22 (62.80 %) МО в 2021 г. из 35 МО Новосибирской области имеют рациональную структуру льготного лекарственного обеспечения, прирост составил 4.76 %. В кластере I лечение осуществляют более дешевыми препаратами, а в кластере VI – более дорогостоящими ЛП. В результате анализа была составлена сводная матрица результатов типологизации МО Новосибирской области по структурной схожести льготной фармацевтической помощи населению (табл. 4).

number of deferred prescriptions corresponds to a higher priority, and the number of TNs and the mean cost of a subsidized prescription have medium and low priorities (cluster I) (the Ust-Tarsky, Krasnozersky, Chanovsky districts). Based on this, to ensure the level of accessibility of subsidized pharmaceutical care, the following decisions were proposed:

- for MEs of clusters I, III, and V, management decisions should be aimed at reducing the number of deferred prescriptions in the PEM system;
- for MEs of clusters II, IV and VI, management decisions should be aimed at maintaining the current trends in qualitative terms.

CONCLUSION

The study identified the irrational structure of subsidized pharmaceutical provision, that implies its substantial structural similarity in clusters, and asymmetry in the federal and regional segments, which requires an in-depth research and revision of the structure for subsidized provision of medicines, justification of new directions for the future development of the PEM system.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Таблица 4. Типологическая карта структурной схожести льготного лекарственного обеспечения в МО Новосибирской области за 2019–2021 гг.
Table 4. The typological map of the structural similarity of subsidized provision of medicines in the Novosibirsk Region during 2019–2021

Клас-тер Cluster	Федеральный сегмент / Federal segment		Региональный сегмент / Regional segment			
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
I	Болотинский / Bolotinsky Венгеровский / Vengerovsky Кыштовский / Kyshtovsky Маслянинский / Maslyaninsky Мошковский / Moshkovsky Сузунский / Suzunsky Тогучинский / Toguchinsky Чулымский / Chulymsky	Венгеровский / Vengerovsky Кыштовский / Kyshtovsky Маслянинский / Maslyaninsky Мошковский / Moshkovsky Сузунский / Suzunsky Тогучинский / Toguchinsky Чановский / Chanovsky	Венгеровский / Vengerovsky Доволенский / Dovolensky Кочевский / Kochenevsky Мошковский / Moshkovsky Татарский / Tatarsky Тогучинский / Toguchinsky Чулымский / Chulymsky	Барабинский / Barabinsky Венгеровский / Vengerovsky Карасукский / Karasuksky Ордынский / Ordynsky Колыванский / Kolyvansky Куйбышевский / Kuibyshevsky Ордынский / Ordynsky	Барабинский / Barabinsky Здвинский / Zdvinsky Карасукский / Karasuksky Колыванский / Kolyvansky Куйбышевский / Kuibyshevsky Ордынский / Ordynsky	Карасукский / Karasuksky Ордынский / Ordynsky Тогучинский / Toguchinsky Усть-Тарковский / Ust-Tarksky
W	0.761	0.860	0.583	0.818	0.989	0.967
II	Обь / Ob Новосибирск / Novosibirsk Маслянинский / Maslyaninsky Кулунский / Kupinsky Черепановский / Cherepanovsky	Обь / Ob Новосибирск / Novosibirsk Маслянинский / Maslyaninsky Черепановский / Cherepanovsky	Кулунский / Kupinsky Кыштовский / Kyshtovsky Маслянинский / Maslyaninsky Сузунский / Suzunsky Новосибирск / Novosibirsk Обь / Ob Искитим / Iskitim Черепановский / Cherepanovsky	Здвинский / Zdvinsky Кочковский / Kochkovsky Мошковский / Moshkovsky Сузунский / Suzunsky Новосибирск / Novosibirsk Искитим / Iskitim Кулунский / Kupinsky	Кочковский / Kochkovsky Тогучинский / Toguchinsky Обь / Ob Новосибирск / Novosibirsk Искитим / Iskitim Кулунский / Kupinsky	Барабинский / Barabinsky Здвинский / Zdvinsky Маслянинский / Maslyaninsky Сузунский / Suzunsky Обь / Ob Искитимский / Iskitymskiy Новосибирск / Novosibirsk Искитим / Iskitim Кулунский / Kupinsky
W	0.830	0.790	0.930	0.933	0.720	0.867
III	Барабинский / Barabinsky Доволенский / Dovolensky Карасукский / Karasuksky Кочевский / Kochenevsky Татарский / Tatarsky Чановский / Chanovsky Северный / Severny	Барабинский / Barabinsky Карасукский / Karasuksky Каргатский / Kargatsky Кочевский / Kochenevsky Татарский / Tatarsky Чулымский / Chulymsky Северный / Severny	Барабинский / Barabinsky Болотинский / Bolotinsky Карасукский / Karasuksky Северный / Severny	Венгеровский / Vengerovsky Искитимский / Iskitymskiy Колыванский / Kolyvansky Кочевский / Kochenevsky Куйбышевский / Kuibyshevsky Кулунский / Kupinsky Маслянинский / Maslyaninsky	Венгеровский / Vengerovsky Искитимский / Iskitymskiy Колыванский / Kolyvansky Кочевский / Kochenevsky Маслянинский / Maslyaninsky Татарский / Tatarsky Чистоозерный / Chistoozerny Чулымский / Chulymsky	Венгеровский / Vengerovsky Колыванский / Kolyvansky Кочевский / Kochenevsky Краснозерский / Krasnozersky Татарский / Tatarsky Чулымский / Chulymsky
W	0.508	0.776	0.925	0.795	0.720	0.801
IV	Баганский / Bagansky Бердск / Berdsk Здвинский / Zdvinsky Каргатский / Kargatsky Кочковский / Kochkovsky Искитим / Iskitim Кольцово / Koltsovo	Бердск / Berdsk Болотинский / Bolotinsky Здвинский / Zdvinsky Кочковский / Kochkovsky Искитим / Iskitim Усть-Тарский / Ust-Tarksky Кольцово / Koltsovo	Баганский / Bagansky Бердск / Berdsk Здвинский / Zdvinsky Каргатский / Kargatsky Кочковский / Kochkovsky Искитим / Iskitim Усть-Тарский / Ust-Tarksky Кольцово / Koltsovo	Баганский / Bagansky Бердск / Berdsk Болотинский / Bolotinsky Доволенский / Dovolensky Краснозерский / Krasnozersky Тогучинский / Toguchinsky Усть-Тарский / Ust-Tarksky Чановский / Chanovsky Черепановский / Cherepanovsky	Баганский / Bagansky Бердск / Berdsk Болотинский / Bolotinsky Каргатский / Kargatsky Кочковский / Kochkovsky Мошковский / Moshkovsky Чулымский / Chulymsky Сузунский / Suzunsky Усть-Тарский / Ust-Tarksky Черепановский / Cherepanovsky	Баганский / Bagansky Бердск / Berdsk Каргатский / Kargatsky Кочковский / Kochkovsky Мошковский / Moshkovsky Чулымский / Chulymsky Куйбышевский / Kuibyshevsky Черепановский / Cherepanovsky
W	0.832	0.510	0.663	0.648	0.725	0.801
V	Куйбышевский / Kuibyshevsky Убинский / Ubinsky Усть-Тарский / Ust-Tarksky	Краснозерский / Krasnozersky Убинский / Ubinsky Куйбышевский / Kuibyshevsky	Краснозерский / Krasnozersky Куйбышевский / Kuibyshevsky Чановский / Chanovsky Убинский / Ubinsky	Кыштовский / Kyshtovsky Северный / Severny Татарский / Tatarsky Чистоозерный / Chistoozerny	Доволенский / Dovolensky Кыштовский / Kyshtovsky Северный / Severny Чановский / Chanovsky Чистоозерный / Chistoozerny	Доволенский / Dovolensky Кыштовский / Kyshtovsky Северный / Severny Чановский / Chanovsky Чистоозерный / Chistoozerny
W	0.780	0.550	0.619	0.980	0.695	0.786
VI	Искитимский / Iskitymskiy Колыванский / Kolyvansky Краснозерский / Krasnozersky Ордынский / Ordynsky Чистоозерный / Chistoozerny Новосибирск / Novosibirsk	Баганский / Bagansky Доволенский / Dovolensky Искитимский / Iskitymskiy Колыванский / Kolyvansky Ордынский / Ordynsky Чистоозерный / Chistoozerny Новосибирск / Novosibirsk	Искитимский / Iskitymskiy Колыванский / Kolyvansky Ордынский / Ordynsky Чистоозерный / Chistoozerny Новосибирск / Novosibirsk	Каргатский / Kargatsky Убинский / Ubinsky Чулымский / Chulymsky Новосибирск / Novosibirsk Кольцово / Koltsovo	Убинский / Ubinsky Чановский / Chanovsky Новосибирск / Novosibirsk Кольцово / Koltsovo	Болотинский / Bolotinsky Карасукский / Karasuksky Убинский / Ubinsky Новосибирск / Novosibirsk Кольцово / Koltsovo
W	0.832	0.822	0.906	0.674	0.544	0.786

Примечание. W – коэффициент конкордации; Обь, Новосибирск, Искитим, Бердск, Кольцово – городские округа, остальные – районы.
 Note. W – the concordance coefficient; Ob, Novosibirsk, Iskitim, Berdsk and Koltsovo – urban districts, and the rest are districts.

Наиболее рациональной и доступной структурой льготной лекарственной помощи обладают МО, вошедшие в кластер IV, в которых средней стоимости рецепта соответствует более высокий приоритет, чем количество рецептов на отсроченном обслуживании по федеральному и региональному сегментам. Это – Здвинский, Каргатский, Баганский, Болотнинский, Кочковский районы, города Искитим, Бердск, районный поселок Кольцово. Наименее рациональна льготная лекарственная помощь в МО, где количеству рецептов на отсроченном обслуживании соответствует более высокий приоритет, а количество ТН и средняя стоимость льготного рецепта имеют средний и низкий приоритеты (кластер I) (Усть-Тарский, Краснозерский, Чановский районы). Исходя из этого, для обеспечения уровня доступности льготной лекарственной помощи были предложены следующие управленческие решения:

– для МО, входящих в кластер I, III, V, управленческие решения должны быть направлены на

сокращение количества рецептов на отсроченном обслуживании в системе ОНЛС;

– для МО, входящих в кластеры II, IV и VI, управленческие решения должны быть направлены на сохранение сложившихся тенденций в качественных показателях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить нерациональную структуру льготного лекарственного обеспечения, заключающуюся в ее существенной структурной схожести в кластерах, асимметрии по федеральному и региональному сегментам, что требует углубленного исследования и пересмотра инфраструктуры льготного лекарственного обеспечения, обоснования новых направлений перспективного развития системы ОНЛС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Джупарова И.А. Теоретические и методические основы построения фармакогеографической модели модернизации системы управления лекарственным обеспечением больных социально значимыми заболеваниями на региональном уровне: дис. ... д-ра фармацевт. наук. Новосибирск, 2013. 466 с.
2. Цомартова Ф.В. Государственные гарантии доступности лекарственных средств в России и за рубежом // Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения. 2018;4(71):161-170. DOI: 10.12737/art.2018.4.21
3. Шукиль Л.В. Стратегическое моделирование региональной лекарственной политики в условиях реформирования системы здравоохранения (на примере Омской области): дис. ... д-ра фармацевт. наук. М., 2017. 438 с.
4. Решетников А.В. Социология медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
5. Spichak I.V., Dereglazova Ju.S., Petrovskaya T.Yu. Optimization of information support for pharmacies in the field of pharmaceutical aid to children with arthropathy // Research Result. Medicine and Pharmacy Series. 2015;1(4):87-90. DOI: 10.18413/2313- 8955-2015-1-4-87-90.
6. О государственной социальной помощи: федер. закон от 17.07.1999 № 178-ФЗ // СПС «Консультант-Плюс». URL: www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/ (дата обращения: 05.10.2022).
7. О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения: постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890. URL: <https://base.garant.ru/101268/> (дата обращения: 05.10.2022).

REFERENCES

1. Dzhuparova I.A. (2013). Theoretical and methodological foundations for the development of a pharmacological and geographical model for the modernization of the subsidized pharmaceutical management system for patients with major diseases at the regional level. Dr. Sci. (Pharmaceut.) Thesis. Novosibirsk. 466 p. (In Russ.)
2. Tsomartova F.V. State guarantees of availability of drugs in Russia and abroad. *Journal of Foreign Legislation and Comparative Law*. 2018;4(71):161-170. DOI: 12737/art.2018.4.21. (In Russ.)
3. Shukil L.V. (2017). Strategic modeling of regional drug policy in health-care reform (on the example of the Omsk Region). Dr. Sci. (Pharmaceut.) Thesis. Moscow. 438 p. (In Russ.)
4. Reshetnikov A.V. (2014). *Sociology of Medicine*. Moscow: GEOTAR-Media. (In Russ.)
5. Spichak I.V., Dereglazova J.S., Petrovskaya T.Yu. Optimization of information support for pharmacies in the field of pharmaceutical aid to children with arthropathy. *Research Result. Medicine and Pharmacy Series*. 2015;1(4):87-90. DOI: 10.18413/2313- 8955-2015-1-4-87-90.
6. On state social assistance: Federal Law of July 17, 1999 No. 178-FZ. ConsultantPlus. URL: www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/ (accessed 05.10.2022).
7. On state support for the development of the medical industry and improving the provision of the population and healthcare facilities with medicines and medical products: Decree of the Government of the Russian Federation of July 30, 1994 No. 890. URL: <https://base.garant.ru/101268/> (accessed 05.10.2022).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Джупаров Александр Сергеевич – преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7178-6117.

Ибрагимов Гузель Ярулловна – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия. ORCID: 0000-0003-4066-9406.

Джупарова Ирина Алексеевна – д-р фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-8249-0220.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander S. Dzhuparov – Lecturer, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7178-6117.

Guzel Ya. Ibragimova – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Head, Department of Management and Economics of Pharmacy with the Course of Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. ORCID: 0000-0003-4066-9406.

Irina A. Dzhuparova – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Head, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-8249-0220.



Сравнительная оценка логистической регрессии и дерева решений в прогнозировании рецидива у больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

А.С. Аллилуев¹, О.В. Филинчук², С.В. Аксенов^{2,3}, Е.Е. Шнайдер¹, Д.Е. Филинчук³,
Ю.А. Логинова²

¹ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Частота рецидивов туберкулеза (ТБ) органов дыхания является одним из показателей, характеризующих эффективность проводимых противотуберкулезных мероприятий. Своевременное выявление больных с рецидивами является одним из приоритетных подходов в решении этой проблемы. В настоящее время с внедрением технологий обработки больших массивов данных, а именно искусственного интеллекта, применяют различные классификаторы, учитывающие совокупность выявляемых у пациентов признаков. Алгоритм «дерево решений» достаточно хорошо зарекомендовал себя в медицинской аналитике. С его помощью можно классифицировать состояние здоровья обследуемых и выявлять первые признаки рецидива туберкулезного процесса.

Цель исследования. Разработать и провести сравнительную оценку моделей прогнозирования рецидива у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) с применением математических технологий – логистической регрессии и дерева решений.

Материалы и методы. В исследование включены клиничко-эпидемиологические, возрастно-половые, социальные, медико-биологические данные 346 пациентов МЛУ-ТБ, которые эффективно завершили курс химиотерапии. Были сформированы две группы наблюдения в зависимости от наступления у пациентов рецидива заболевания в течение как минимум пятилетнего срока наблюдения – основная (35 чел., рецидив ТБ) и контрольная (311 чел., без рецидива) соответственно. Статистическая обработка данных для модели логистической регрессии проводилась в программе IBM SPSS Statistics 23.0; для классификатора на основе дерева решений – в библиотеке Scikit-learn 0.24.2 в интерактивной облачной среде с программным кодом Google Colaboratory с использованием К-блочной стратифицированной проверки. Количественная интерпретация результатов прогнозирования проводилась по ROC-кривым с оценкой показателя AUC и статистических показателей диагностического теста – чувствительности и специфичности.

Результаты. Чувствительность и специфичность модели логистической регрессии и классификатора на основе дерева решений для прогнозирования рецидива туберкулеза составили 98.7, 88.6 и 74.0, 97.0 % соответственно.

Заключение. Созданные модели могут стать инструментом прогнозирования рецидива у излеченных больных МЛУ-ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, исход, рецидив, машинное обучение, дерево решений, логистическая регрессия.

Образец цитирования: Аллилуев А.С., Филинчук О.В., Аксенов С.В., Шнайдер Е.Е., Филинчук Д.Е., Логинова Ю.А. Сравнительная оценка логистической регрессии и дерева решений в прогнозировании рецидива у больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):99-111. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-99-111

Поступила в редакцию 03.06.2022
Прошла рецензирование 08.06.2022
Принята к публикации 28.06.2022

Автор, ответственный за переписку
Аллилуев Александр Сергеевич: ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр». 634009, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 17.
E-mail: alliluev233@gmail.com

Received 03.06.2022
Revised 08.06.2022
Accepted 28.06.2022

Corresponding author
Alexander S. Alliluev: Tomsk Tuberculosis Medical Center, 17, Rozy Luxemburg str., Tomsk, 634009, Russia.
E-mail: alliluev233@gmail.com

Comparative evaluation of logistic regression and decision tree in predicting multidrug-resistant tuberculosis recurrence

A.S. Alliluev¹, O.V. Filinyuk², S.V. Aksenov^{2,3}, E.E. Shnayder¹, D.E. Filinyuk³, Yu.A. Loginova²

¹Tomsk Tuberculosis Medical Center, Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. The rate of recurrence of respiratory tuberculosis is one of the indicators characterizing the effectiveness of anti-tuberculosis measures. Timely detection of patients with relapses is one of the priority approaches in solving the problem. Currently, with the introduction of big data processing technologies, namely artificial intelligence, various classifiers are used that take into account the totality of signs identified in patients. The decision tree algorithm has proven itself widely in medical analytics. By analyzing these data, it is possible to classify the state of health and identify the first signs of tuberculosis recurrence.

Aim. To develop and evaluate models for predicting a recurrence in patients with pulmonary tuberculosis caused by multidrug-resistant pathogen (MDR-TB), using logistic regression and decision tree.

Materials and methods. The study included clinical and epidemiological, age, sex, social, medical and biological data of 346 patients with MDR-TB who successfully completed chemotherapy. Two observation groups were formed depending on the onset of recurrence of the disease in patients at least in the five-year follow-up period. The first group consisted of 35 patients with relapse, and the second one had 311 patients with no relapse. Statistical data processing for logistic regression was performed by IBM SPSS Statistics 23.0, the decision tree classifier was designed in the Scikit-learn 0.24.2 library in an interactive cloud environment with the Google Colaboratory code, using K-fold stratified validation. The quantitative interpretation of the prediction results was carried out according to the ROC-curves (receiver operating characteristic) with the assessment of the AUC indicator (the area under the ROC-curve).

Results. The sensitivity and specificity of the logistic regression model and the decision tree classifier for predicting tuberculosis recurrence were 98.7%, 88.6% and 74.0%, 97.0%, respectively.

Conclusion. The created models can become a tool for predicting the recurrence of MDR-TB in cured patients

Keywords: tuberculosis, multidrug resistance, outcome, relapse, machine learning, decision tree, logistic regression.

Citation example: Alliluev A.S., Filinyuk O.V., Aksenov S.V., Shnayder E.E., Filinyuk D.E., Loginova Yu.A. Comparative evaluation of logistic regression and decision tree in predicting multidrug-resistant tuberculosis recurrence. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):99-111. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-99-111

ВВЕДЕНИЕ

Мировой кризис здравоохранения, связанный с пандемией COVID-19, внес изменения в стратегию по ликвидации туберкулеза. В 2020 г. впервые более чем за десять последних лет Всемирной организацией здравоохранения был отмечен рост числа случаев смерти от туберкулеза [1]. Самая актуальная проблема фтизиатрии – это резистентный туберкулез. В РФ продолжает увеличиваться регистрация случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), при котором возбудитель резистентен как минимум к рифампицину и изониазиду, а также случаев рецидива заболевания. Так, по данным Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России среди впервые выявленных бактериовыделителей с туберкулезом органов дыхания (ТОД) регистрируемая

INTRODUCTION

The global health crisis related to the COVID-19 pandemic has made changes to the strategy for elimination of tuberculosis. In 2020, for the first time in more than ten years, the World Health Organization has noted an increase in the number of deaths from tuberculosis [1]. The most urgent problem of phthisiology is resistant tuberculosis. In the Russian Federation, the registration of cases of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) continues to increase, in which the pathogen is resistant to at least rifampicin and isoniazid, as well as cases of recurrence of the disease. Thus, according to the Russian Research Institute of Health, among subjects with new onset respiratory tuberculosis (RT), the recorded frequency of MDR-TB in 2019 and 2020 was 30.1% and 31.6%, among the contingents – 56.7% and 61.0%, respectively.

частота МЛУ-ТБ в 2019 и 2020 гг. составила 30.1 и 31.6 %, среди контингентов – 56.7 и 61.0 % соответственно. При этом в России в 2020 г. доля эффективного лечения больных МЛУ-ТБ составила только 55 %, а в целом доля рецидивов на 100 впервые выявленных больных – 23 % [2]. Частота рецидивов туберкулеза органов дыхания является одним из показателей, характеризующих эффективность проводимых противотуберкулезных мероприятий [3–5]. Учитывая высокий уровень заболеваемости и низкий уровень излечения, адекватность ведения больных с МЛУ возбудителя требует всестороннего изучения, так как случаи рецидива ТОД пополняют резервуар резистентной туберкулезной инфекции. Лечение пациентов с рецидивами ТОД оказывается более длительным и дорогостоящим, также высок уровень тяжелых распространенных клинических форм, гораздо реже наступает полное излечение больных от туберкулеза без остаточных изменений, чаще – инвалидность из-за развивающихся морфологических и функциональных расстройств. Своевременное выявление больных с рецидивами ТОД является одним из приоритетных подходов в решении данной проблемы.

До недавнего времени в медицине для классификации объектов исследования при построении диагностических и прогностических моделей использовались дискриминантный и регрессионный анализ [6]. В настоящий момент с внедрением технологий искусственного интеллекта применяют различные классификаторы, одновременно учитывающие не один, а совокупность изучаемых у пациентов признаков. Одним из алгоритмов машинного обучения является дерево решений, который достаточно хорошо зарекомендовал себя в медицинской аналитике, как метод, моделирующий логику принятия решений. Алгоритм построения дерева решений создает бинарную систему классификации посредством рекурсивного разбиения признаков на однородные подгруппы. На каждом этапе работы классификатор выбирает объясняющую переменную (предиктор) и значение разделения в области пространства признаков, которые обеспечивают наибольший прирост информационного критерия, что ведет к наилучшему различию между двумя классами результатов [7]. Алгоритм добавляет условия расщепления пространства признаков до тех пор, пока полученные регионы не станут однородными или не будут содержать минимум наблюдений (≥ 5). В настоящее время с помощью данной технологии можно классифицировать у обследуемых состояние здо-

At the same time, in Russia in 2020, the proportion of effective treatment of MDR-TB patients was only 55%, and in general, the proportion of recurrences per 100 newly diagnosed patients was 23% [2]. The rate of respiratory tuberculosis recurrence is one of the indicators characterizing the effectiveness of anti-tuberculosis measures [3–5]. Given the high incidence and low level of cure, the adequacy of the management of patients with MDR-TB requires a comprehensive study, since cases of RT recurrence replenish the reservoir of resistant tuberculosis infection. Treatment of patients with RT recurrence turns out to be longer and more expensive, also the level of severe general clinical forms is high, complete recovery in patients with tuberculosis without residual changes occurs much less often, disability due to developing morphological and functional disorders is more common. Timely identification of patients with RT recurrence is one of the priority approaches in solving this problem.

Until recently, discriminant and regression analysis were used in medicine to classify research objects when constructing diagnostic and prognostic models [6]. At the moment, with the introduction of artificial intelligence technologies, various classifiers are used, simultaneously taking into account not one, but a set of signs studied in patients. One of the machine learning algorithms is a decision tree, which has proven itself quite well in medical analytics as a method that models the logic of decision-making. The decision tree algorithm creates a binary classification system by recursively dividing features into homogeneous subgroups. At each stage of the work, the classifier selects an explanatory variable (predictor) and the separation value in the area of the feature space that provide the greatest increase in the information criterion, which leads to the best distinction between the two classes of results [7]. The algorithm adds conditions for splitting the feature space until the resulting regions become homogeneous or contain a minimum of observations (≥ 5). Currently, using this technology, it is possible to classify a health status and identify the first signs of tuberculosis (screening), risk factors and determine significant clinical, radiological, laboratory predictors of the disease [8–12].

AIM OF THE RESEARCH

To develop and conduct a comparative assessment of models for predicting recurrence in patients with respiratory multidrug-resistant tuberculosis using logistic regression and decision tree.

ровья и выявлять первые признаки туберкулезного процесса (скрининг), устанавливать факторы риска и определять значимые клинкорентгенологические, лабораторные, инструментальные предикторы заболевания [8–12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать и провести сравнительную оценку моделей прогнозирования рецидива у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) с применением математических технологий – логистической регрессии и дерева решений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены данные (социальные, клинические, эпидемиологические, рентгенологические, микробиологические) 346 больных МЛУ-ТБ, которые эффективно завершили курс химиотерапии в Томском фтизиопульмонологическом медицинском центре в период с 01.01.2009 по 31.12.2011. Критериями исключения явились: возраст пациентов младше 18 лет, внелегочные формы туберкулеза, неэффективный курс химиотерапии, прерывание курса химиотерапии, выбытие с административной территории до завершения диспансерного наблюдения, смерть от туберкулеза и от других причин. Для выявления факторов риска развития рецидива ТОД ретроспективно были сформированы две группы наблюдения. Первая (основная) – лица, у которых наступил рецидив заболевания после эффективной химиотерапии МЛУ-ТБ ($n = 35$), вторая (контрольная) – лица без рецидива заболевания ($n = 311$), срок наблюдения – 5 лет. Рецидивом туберкулеза считался повторный случай возникновения заболевания после клинического излечения пациента.

База данных пациентов с ТОД формировалась в Microsoft Office Excel. Для получения уравнения и оценки вклада факторов риска в развитие рецидива МЛУ-ТБ использовался многофакторный анализ в модуле бинарной логистической регрессии программы IBM SPSS Statistics 23.0. В регрессионном анализе рассматривались параметры, предикторная роль которых в возникновении рецидива у излеченных пациентов с МЛУ-ТБ была доказана с помощью однофакторного анализа при уровне значимости $p < 0.05$. С целью исключения мультиколлинеарности при построении бинарной логистической регрессии из переменных, характеризующих схожие параметры, были отобраны факторы с более высоким значением отношения шансов (ОШ) и уровнем значимости,

MATERIALS AND METHODS

The study included data (social, clinical, epidemiological, radiological, microbiological) of 346 MDR-TB patients who effectively completed a course of chemotherapy at the Tomsk Tuberculosis Medical Center from 01.01.2009 to 31.12.2011. The exclusion criteria: age under 18 years, extrapulmonary tuberculosis, ineffective chemotherapy, chemotherapy interruption, departure from the administrative territory before the follow-up completion, death from tuberculosis and other causes. Two observation groups were formed retrospectively to identify risk factors for the development of RT recurrence. The first (main) included individuals with a recurrence after effective MDR-TB chemotherapy ($n = 35$), the second (control) included individuals without a recurrence of the disease ($n = 311$), the follow-up period was 5 years. Tuberculosis recurrence was considered to be a repeated case of the disease after the clinical cure of a patient.

The database of patients with RT was formed in Microsoft Office Excel. To obtain an equation and assess the contribution of risk factors to the development of MDR-TB recurrence, multivariate analysis was used in the binary logistic regression module of the IBM SPSS Statistics 23.0 software. The regression analysis considered parameters that were proven to be predictive of TB recurrence in cured MDR-TB patients using univariate regression analysis at a significance level of $p < 0.05$. In order to exclude multicollinearity in the construction of binary logistic regression from variables characterizing similar parameters, factors with a higher odds ratio (OR) and a significance level tending to zero were selected. Such variables in the study were: smoking, retirement age, disability, HIV infection, mental illness, destruction cavity in lung tissue at the beginning of treatment, residual changes, the number of courses of anti-tuberculosis therapy (ATT), development of drug resistance amplification during treatment, drug sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) in the last sputum culture test before cure, as well as the type of tuberculosis process (first diagnosed, recurrence, chronic course), the total duration of treatment of the patient and time (in months) when cultural conversion associated with chemotherapy did not occur. To make the model, a stepwise selection of the inclusion of variables in the equation of a straight line was used. The dependent variable was the relapse occurrence and relapse-free cure.

стремящимся к нулю. Такими переменными в исследовании стали: табакокурение, пенсионный возраст, наличие инвалидности, ВИЧ-инфекции, психических заболеваний, полости распада на начало курса лечения, остаточных изменений, количество курсов противотуберкулезной терапии (ПТТ), возникновение амплификации к принимаемым препаратам, лекарственная чувствительность микобактерии туберкулеза (МБТ) к препаратам в последнем посеве до излечения, а также тип туберкулезного процесса (впервые выявлен, рецидив, хроническое течение), общий срок лечения пациента и время (в месяцах), в течение которого не происходит прекращения бактериовыделения на фоне химиотерапии. Для построения модели применялся пошаговый отбор включения переменных в уравнение прямой. Зависимой переменной являлось возникновение рецидива и безрецидивное излечение.

Вероятность возникновения события рассчитывается по формуле

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}}.$$

Полученное значение вероятности сравнивалось с порогом отсечения, равным 0.5: если при расчете вероятность возникновения события составляла более 0.5, считалось, что событие – «рецидив туберкулеза» – наступит. Адекватность полученной модели оценивали с помощью критерия Хосмера – Лемешова. Решение о включении предиктора в модель принималось при помощи статистики Вальда. Качество приближения регрессионной модели оценивалось при помощи функции правдоподобия. Для оценки качества модели использовались: качество подгонки модели (χ^2), мера определенности Нэйджелкерка, значения коэффициента конкордации, чувствительности (Se) и специфичности (Sp), результаты ROC-анализа.

В качестве классификатора в машинном обучении применялся метод дерева решений. При построении модели прогнозирования использовались инструменты библиотеки Scikit-learn version 0.24.2 в интерактивной облачной среде с программным кодом Google Colaboratory с использованием К-блочной стратифицированной проверки. Реализация проходила на высокоуровневом языке Python 3.8.6. Для учета несбалансированности размеров выборки использовался подход с разбиением исходной обучающей выборки на 5 случайных подвыборок с сохранением пропорций классов (функция StratifiedKFold пакета Sklearn). Опция задания балансировоч-

The probability of occurrence of an event is calculated by the formula

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}}.$$

The probability value obtained was compared with a cut-off threshold equal to 0.5: if the probability of an event occurrence was more than 0.5, it was assumed that the event, a tuberculosis relapse, would occur. The adequacy of the model was evaluated using the Hosmer-Lemeshow test. The decision to include a predictor in the model was made using Wald statistics. The quality of the regression model approximation was evaluated using a likelihood function. To assess the quality of the model, the following were used: the quality of model fit (χ^2), the Nagelkerke's R^2 , the concordance coefficient values, sensitivity (Se) and specificity (Sp), and the results of ROC analysis.

The decision tree method was used as a classifier in machine learning. When making the prediction model, the tools of the Scikit-learn version 0.24.2 library were used in an interactive cloud environment with the Google Colaboratory code, using K-fold stratified validation. The implementation took place in the high-grade Python 3.8.6 language. To account for the imbalance of sample size, an approach was used with splitting the initial training set into 5 random subsets while preserving the proportions of classes (the StratifiedKFold function of the Sklearn software). The option to set balancing coefficients for data from each class (class_weight="balanced" parameter for the classifier) was used during training. The obtained estimates of accuracy, Sp, Se and the area under the ROC curve (AUC) were averaged over all 5 sets. The informative value of the variables was also estimated as the mean for all 5 sets.

RESULTS AND DISCUSSION

Binary logistic regression

Using the stepwise inclusion in the regression model, the equation of a straight line with six predictors that have a greater contribution to the development of MDR-TB recurrence was obtained:

$$y = 2.257 \cdot x_1 + 5.370 \cdot x_2 + 3.172 \cdot x_3 + 2.057 \cdot x_4 + 2.882 \cdot x_5 + 1.528 \cdot x_6 - 46.940.$$

Regression parameters:

- quality of the model fit: $\chi^2 = 181.134$, $p < 0.001$;
- Nagelkerke's $R^2 = 0.848$;
- Hosmer-Lemeshow criterion: $\chi^2 = 0.575$, $p = 1.000$;
- reduction of the logarithmic likelihood coefficient to 45.576.

ных коэффициентов для данных из каждого класса (параметр `class_weight=»balanced»` для классификатора) использовалась при обучении. Полученные оценки точности, Sp, Se и площади под ROC-кривой усреднялись по всем 5 выборкам. Информативность признаков также оценивалась как среднее по всем 5 выборкам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Бинарная логистическая регрессия

С помощью метода пошагового включения в регрессионную модель было получено уравнение прямой с шестью предикторами, имеющими больший вклад в формирование рецидива у пациентов с МЛУ-ТБ:

$$y = 2.257 \cdot x_1 + 5.370 \cdot x_2 + 3.172 \cdot x_3 + 2.057 \cdot x_4 + 2.882 \cdot x_5 + 1.528 \cdot x_6 - 46.940.$$

Параметры регрессии:

- качество подгонки модели: $\chi^2 = 181.134$, $p < 0.001$;
- R^2 (Нэйджелкерка) = 0.848;
- критерий Хосмера – Лемешова: $\chi^2 = 0.575$, $p = 1.000$;
- снижение коэффициента логарифмического правдоподобия до 45.576.

Исходя из рассчитанных значений коэффициентов регрессии (b) и экспонированных значений шансов ($\exp(b)$), факторы риска можно расположить в порядке уменьшения влияния на вероятность развития рецидива: наличие у пациента ВИЧ, число предыдущих курсов химиотерапии, деструкция в легочной ткани на начало лечения, пенсионный возраст, нарастание спектра лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) в период лечения (амплификация), общий срок лечения (табл. 1).

Несмотря на то, что по критерию Вальда предиктор «деструкция в легких на начало лечения» следует исключить из модели, было принято обратное решение, обоснованием которого являлось значительное снижение показателей, характеризующих качество модели: меры определенности Нэйджелкерка (коэффициент детерминации, R^2) и конкордации, W. Итоговые значения $R^2 = 84.8\%$, W – 97.7 %. Se прогнозирования составила 88.6 %, Sp – 98.7 %.

ROC-кривая, построенная на рассчитанных значениях Se и Sp, позволяет наглядно оценить качество модели. Значение площади под кривой (AUC – area under curve), стремящееся к единице («идеальный тест»), говорит о высоком качестве модели (рис. 1).

Based on the calculated values of regression coefficients (b) and exposed odds values ($\exp(b)$), the risk factors can be arranged in order of decreasing influence on the likelihood of the disease recurrence: HIV infection, the number of previous chemotherapy courses, destruction of lung tissue at the beginning of treatment, retirement age, an increase of MBT drug resistance to AT-agents during treatment (amplification), the total duration of treatment (Table 1).

Despite the fact that according to the Wald test, the predictor “destruction of lung tissue at the beginning of treatment” should be excluded from the model, the opposite decision was made caused by a significant decrease in indicators characterizing the quality of the model: the Nagelkerke’s R^2 and concordance, W. The resulting values of $R^2 = 84.8\%$, W – 97.7 %. The predictive model measures were: Se – 88.6%, Sp – 98.7%.

ROC curve, based on the calculated values of Se and Sp, allows you to visually assess the quality of the model. The value of the area under the curve tending to unity (“ideal test”) indicates the high quality of the model (Fig. 1).

AUC 0.992 allows us to conclude that the regression equation obtained can be used in clinical practice to assess the likelihood of recurrence in cured MDR-TB patients.

The decision tree algorithm

In order to train the algorithm, the sample of patients was divided in the ratio of 70% and 30%, while maintaining the balance of classes for the training and test set. The data from the test set was not used for training. This was necessary to validate the obtained models and exclude the case of overfitting, when the model describes the data from the training set well, but is poorly applicable for the test set. Hyperparameters for the algorithm were selected using a grid search on a set of values.

To calculate the importance of the model, an analysis based on the objective function of the information gain at each splitting was used:

$$IG(D_p, f) = I(D_p) - \sum_{i=1}^m \frac{N_j}{N_p} I(D_j),$$

D_p и D_j – the dataset of the parent and j child node, respectively;

f – feature used to split the space of features;

$I(D_p)$ – measure of heterogeneity in node p ;

N_j и N_p – the number of samples in the parent and j child node, respectively;

Таблица 1. Параметры регрессионной модели
Table 1. Parameters of the regression model

Показатель Indicator	Коэффициент регрессии b Regression coefficient b	Среднеквадратическая ошибка Root-mean-square error	ОШ/OR	exp (b)	95% ДИ/CI (exp (b))	Критерий Вальда Wald test
Константа Constant	B_0 -46.940	11.687	–	–	–	16.131 $p < 0.001$
Пенсионный возраст Retirement age	x_1 2.257	0.906	2.86 [1.14–7.20] $p = 0.045$	9.550	1.617–56.402	6.202 $p = 0.013$
Наличие ВИЧ-инфекции HIV infection	x_2 5.370	1.779	19.19 [5.29–69.56] $p < 0.001$	214.775	6.567–7024.022	9.106 $p = 0.003$
Количество предыдущих курсов лечения туберкулеза Number of previous chemotherapy courses	x_3 3.172	0.682	– $p < 0.001$	23.857	6.273–90.726	21.664 $p < 0.001$
Наличие амплификации МБТ Increase of MBT drug resistance	x_4 2.057	0.924	12.22 [5.69–26.24] $p < 0.001$	7.824	1.279–47.847	4.958 $p = 0.026$
Деструкция в легких на начало лечения Destruction of lung tissue at the beginning of treatment	x_5 2.882	1.560	7.48 [1.76–31.80] $p < 0.001$	17.854	0.839–380.047	3.412 $p = 0.065$
Общий срок лечения Total duration of treatment	x_6 1.528	0.465	– $p < 0.001$	4.607	7.853–11.459	10.801 $p = 0.001$

Примечание. exp (b) – экспонированное значение шансов; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; МБТ – микобактерия туберкулеза.

Note. exp (b) – exposed odds value; OR – odds ratio; CI – confidence interval; MBT – *Mycobacterium tuberculosis*.

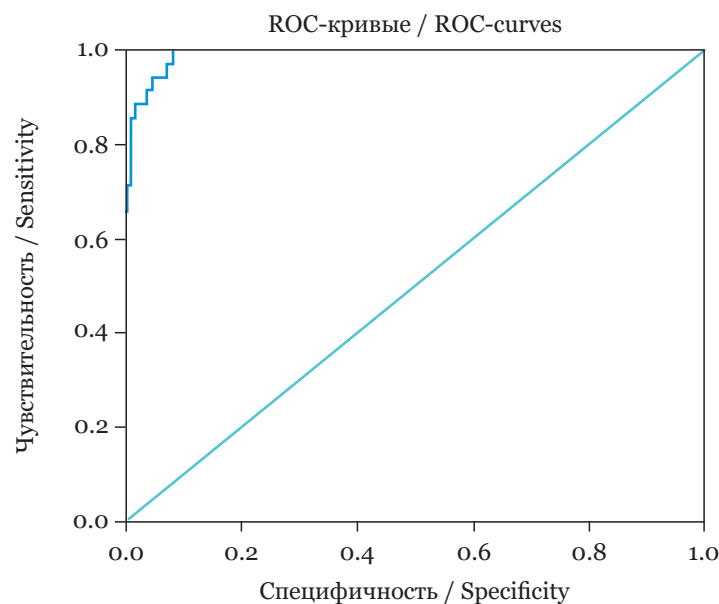


Рис. 1. ROC-кривая, построенная на предсказанных значениях вероятности развития рецидива у больных МЛУ-ТБ на основе регрессионного анализа

Fig. 1. ROC-curve based on predicted values of recurrence probability in MDR-TB patients using on regression analysis

Значение AUC, равное 0.992, позволяет сделать вывод о том, что полученное уравнение регрессии может быть использовано в практике для оценки вероятности развития рецидива у излеченных пациентов с МЛУ-ТБ.

Алгоритм «дерево решений»

С целью обучения алгоритма «дерево решений» выборка пациентов была поделена в отношении 70 и 30 % с сохранением баланса классов для обучающего и тестового набора. Данные из тестовой выборки не использовались в процессе обучения. Это необходимо было для валидации полученных моделей и исключения случая переобучения, т.е. ситуации, когда модель хорошо описывает данные из обучающей выборки, но плохо применима для тестовых данных. Гиперпараметры для алгоритма были отобраны с помощью сеточного поиска на наборе значений.

Для расчета важности модели применялся анализ на основе целевой функции прироста информации при каждом расщеплении:

$$IG(D_p, f) = I(D_p) - \sum_{j=1}^m \frac{N_j}{N_p} I(D_j),$$

где D_p и D_j – набор данных родительского и j -го дочернего узла соответственно;

f – признак, использующийся для расщепления признакового пространства;

$I(D_p)$ – мера неоднородности в узле p ;

N_j и N_p – число образцов в родительском и j -м дочернем узле соответственно;

$m = 2$ – число регионов, полученных при расщеплении.

Для расчета степени неоднородности методом сеточного поиска выбрана мера неоднородности – энтропия, используемая для оценки важности признаков:

$$I_H = -\sum_{i=1}^c p(i|t) \log_2 p(i|t),$$

где $p(i|t)$ – доля образцов, которая принадлежит классу i для узла t ;

$c = 2$ – количество классов («рецидив», «нет рецидива»).

На рис. 2 представлена модель алгоритма «дерево решений», которая позволила установить 5 основных факторов риска развития рецидива у больных МЛУ-ТБ: наличие у пациентов повторных курсов химиотерапии, стаж заболевания, наличие в легочной ткани полости распада более 2.0 см в диаметре, химиотерапия менее 6 ПТП, срок лечения менее 23 мес.

$m = 2$ – the number of regions obtained by splitting.

To calculate the degree of heterogeneity by grid search, a measure of heterogeneity is chosen – entropy, used to assess the importance of features:

$$I_H = -\sum_{i=1}^c p(i|t) \log_2 p(i|t),$$

$p(i|t)$ – the proportion of samples that belongs to class i for node t ;

$c = 2$ – the number of classes (“recurrence,” “no recurrence”).

Fig. 2 shows a decision tree model, which allowed us to establish 5 main risk factors for recurrence MDR-TB patients: the presence of repeated courses of chemotherapy, duration of the disease, the presence of destruction sites in lung tissue more than 2.0 cm, chemotherapy by less than 6 antituberculosis drugs, duration of the treatment less than 23 months.

According to the results of the first stage of the analysis, the following values of the model quality were obtained: Se – 74%, Sp – 97%.

At the second stage, stratified K-fold cross-validation was used to demonstrate the reliability of the identified predictive models. In total, the dataset was divided into 5 blocks used in the construction of the classifier set. Fig. 3 shows a histogram of the distribution of the significance of features averaged over 5 blocks of cross-validation for the decision tree algorithm.

Thus, the analysis again revealed a factor indicating the presence in patients of repeated courses of chemotherapy associated with a long duration of the disease, and with multidrug resistance of MBT for more than three years. The factor “presence of HIV infection in patients” was added to the five above-defined features. Illustration and numerical interpretations of the AUC (Fig. 4, Table. 2) indicate the high quality of predictive models; therefore, both methods can be used in clinical practice to assess the likelihood of the recurrence in cured MDR-TB patients.

CONCLUSION

The effectiveness of multivariate models developed using binary logistic regression and decision tree methods turned out to be equivalent in predicting the recurrence in most patients. A graphical representation of probabilities as a decision tree allows you to visually identify a group of patients who need preemptive measures to prevent their recurrence of MDR-TB in the future. In the

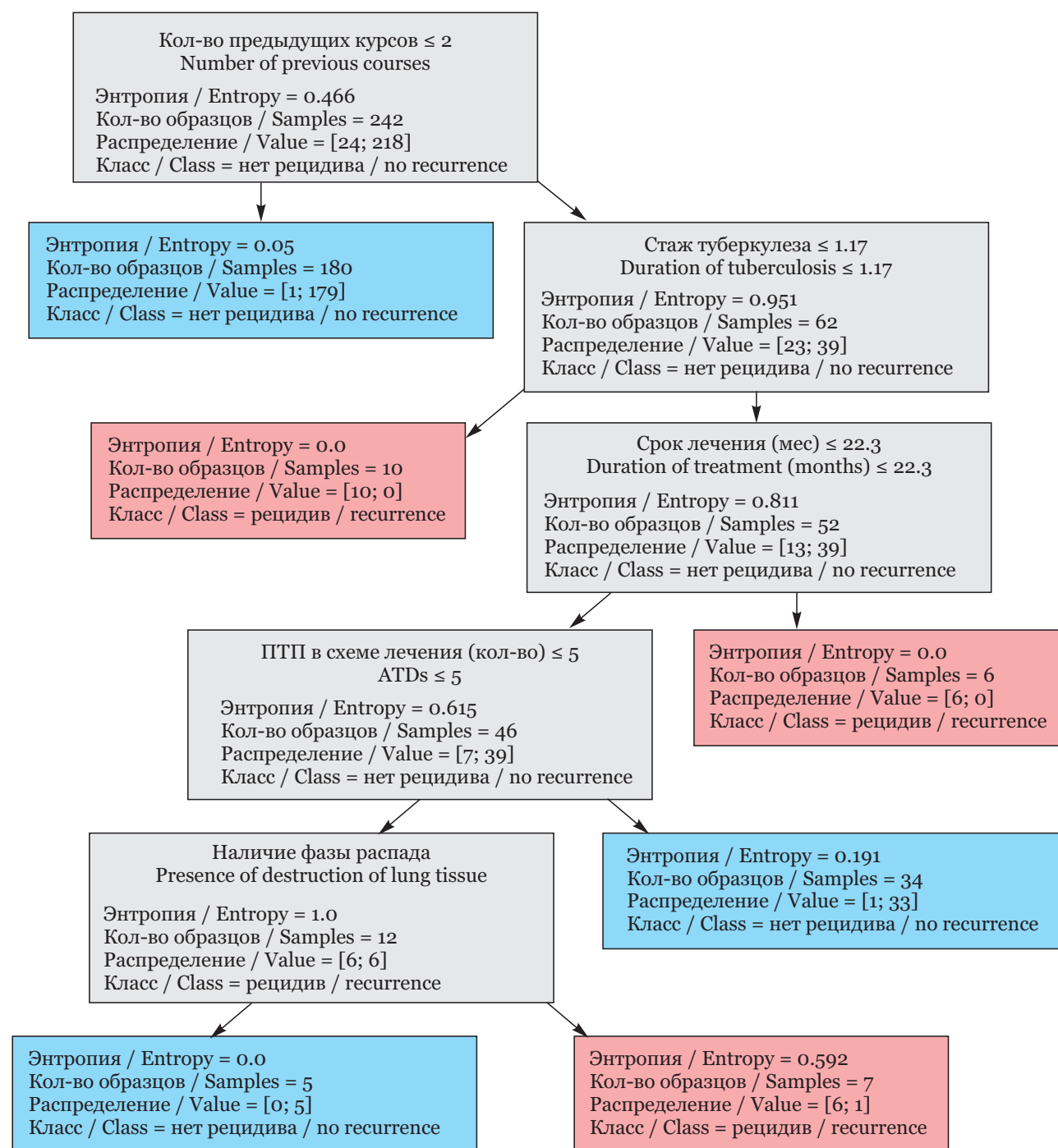


Рис. 2. Дерево решений для прогнозирования рецидива МЛУ-ТБ.

Для каждого узла указаны значения энтропии и распределение образцов в узле [первое число в списке – количество пациентов с рецидивом, второе число – без рецидива]. Для терминальных узлов указан наиболее вероятный класс (ПТП – противотуберкулезные препараты)

Fig. 2. The decision tree model for predicting MDR-TB recurrence.

For each node, the entropy values and the distribution of samples in the node are indicated [first number in the list is the number of patients with recurrence, the second number is without recurrence]. For terminal nodes, the most probable class is indicated (ATDs – anti-tuberculosis drugs)

В результате по итогам первого этапа анализа были получены следующие значения качества модели: Se – 74 %, Sp – 97 %.

На втором этапе для демонстрации надежности выявленных прогностических моделей была использована стратифицированная К-блочная перекрестная проверка. Всего исследуемый набор данных был поделен на 5 блоков, использующихся при построении набора классификатора. На рис. 3 показана гистограмма распределения значимости признаков, усредненной по 5 блокам перекрестной проверки для алгоритма «дерево решений».

Таким образом, проведенный анализ вновь выявил фактор, указывающий на наличие у

future, in order to test the quality of the model for predicting the disease recurrence in patients with MDR respiratory tuberculosis, it is necessary to continue research with the involvement of other artificial intelligence methods for comparison (in parallel with the presented one).

Authors' contributions: Alexander S. Alliluev – development of the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation. Olga V. Filinyuk – development of the concept and design of the study, data analysis and interpretation, justification of the manuscript and verification of intellectual content, final approval for publication of the manuscript. Ekaterina E. Shnayder – statistical

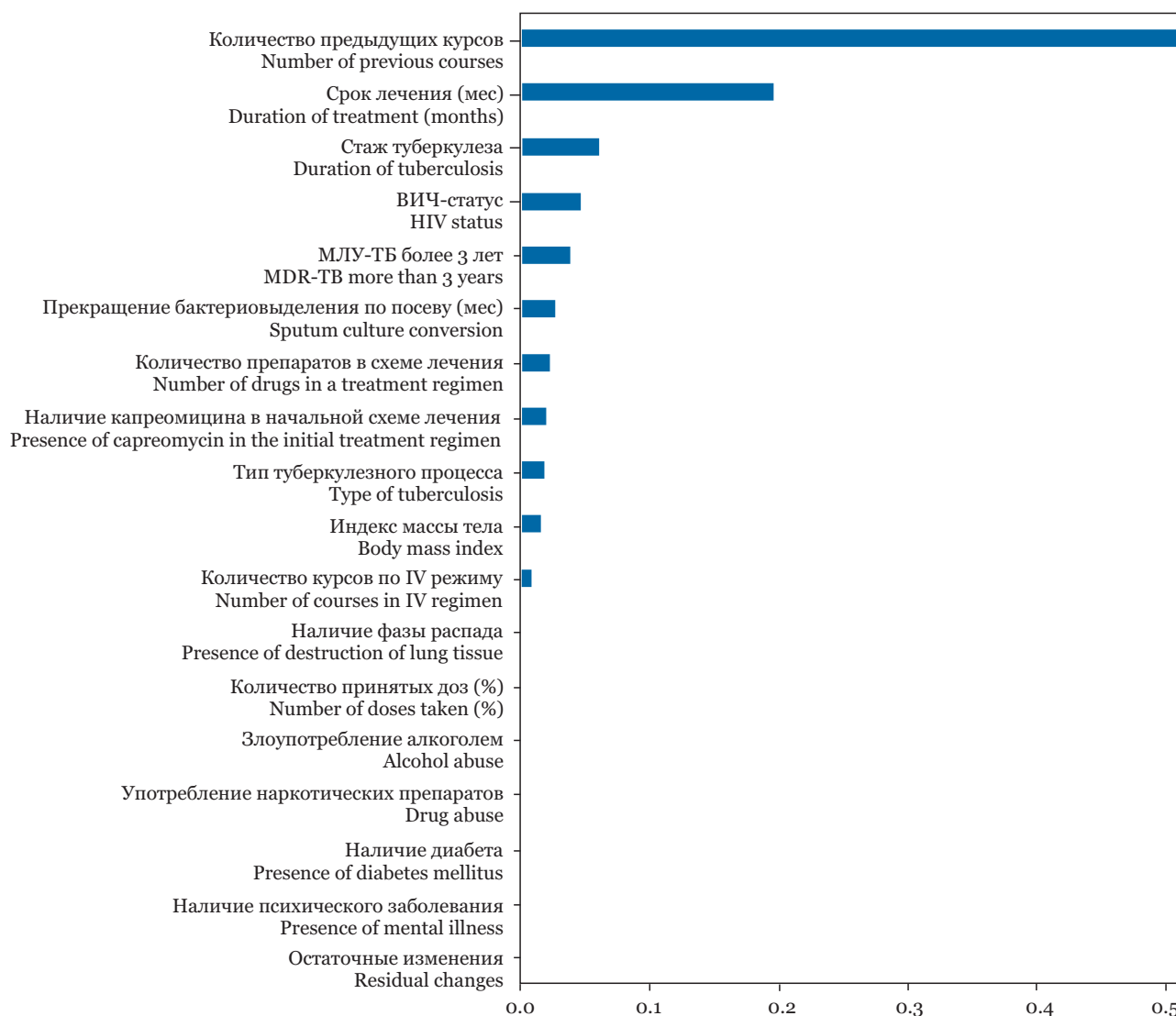


Рис. 3. Усредненная значимость признаков алгоритма классификации пациентов, построенного методом дерева решений (МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя)

Fig. 3. The average significance of the features of the classification algorithm constructed by the decision tree method (MDR-TB – multidrug-resistant tuberculosis)

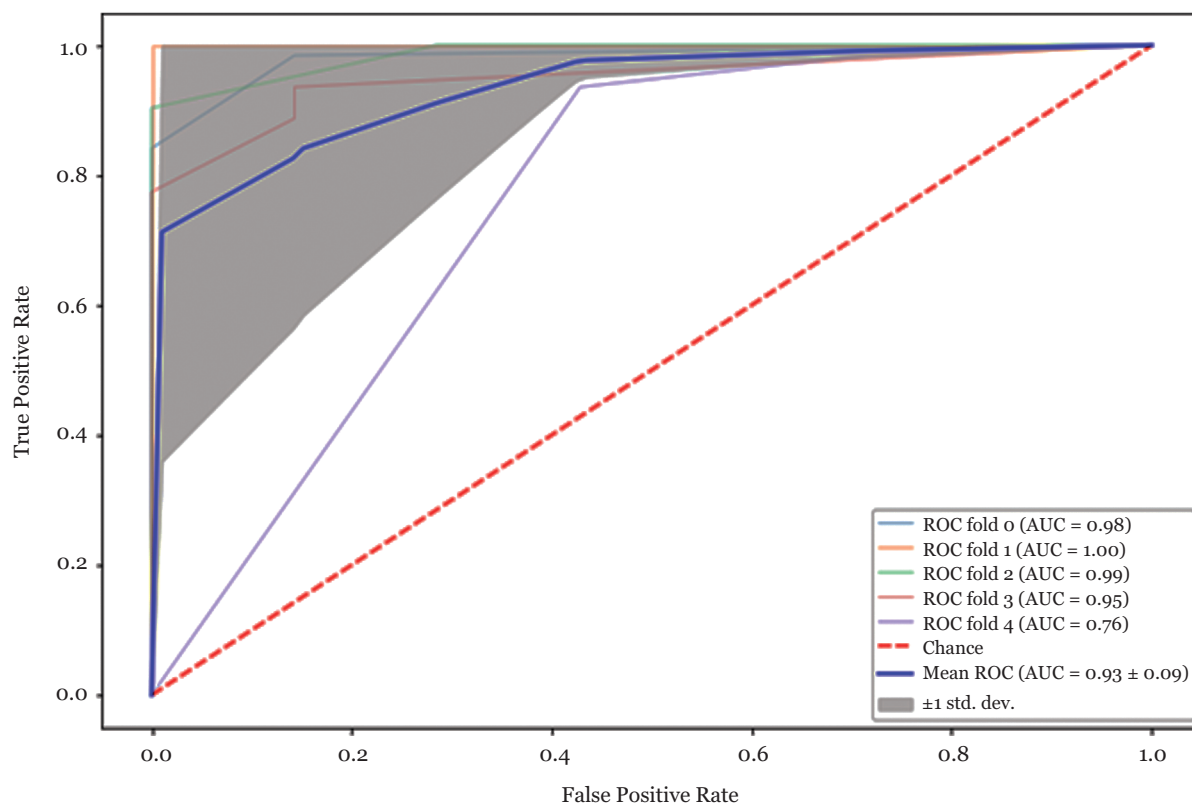


Рис. 4. ROC-анализ: К-блочная стратифицированная перекрестная проверка алгоритма «дерево решений»
Fig. 4. ROC-analysis: K-fold stratified cross-validation of the decision tree algorithm

Таблица 2. Прогностическая эффективность многомерных моделей
Table 2. Predictive effectiveness of multivariate models

Алгоритм Algorithm	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	AUC
Дерево решений Decision tree	74	97	0.9 ± 0.1
Бинарная логистическая регрессия Binary logistic regression	88.6	98.7	0.992

пациентов повторных курсов химиотерапии, сопряженных с достаточно продолжительным стажем заболевания, причем с МЛУ возбудителя более трех лет. К пяти вышеопределенным признакам добавился фактор «наличие у пациентов ВИЧ-инфекции». Иллюстрация и числовые трактовки показателя AUC (рис. 4, табл. 2) свидетельствуют о высоком качестве прогнозирующих моделей, следовательно, оба метода могут быть использованы в практике для оценки вероятности развития рецидива у излеченных пациентов с МЛУ-ТБ.

data processing (univariate analysis, binary logistic regression). Sergey V. Aksenov, Daniil E. Filinyuk – implementation of the decision tree classifier in Python language version 3.8.6.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Siberian State Medical University (No. 5554 dated October 16, 2017).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность многомерных моделей, построенных с применением методов бинарной логистической регрессии и дерева решений, оказалась эквивалентной в прогнозе развития рецидива заболевания у большинства больных. Графическое представление вероятностей в виде дерева решений позволяет наглядно определить группу больных, нуждающихся в профилактических мероприятиях по предотвращению у них в будущем рецидива МЛУ-ТБ. В перспективе для проверки качества модели прогнозирования рецидива у больных ТОД с МЛУ необходимо продолжить исследования с привлечением для сравнения других методов искусственного интеллекта (параллельно с представленным).

Вклад авторов: Аллилуев А.С. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных. Филинчук О.В. – разра-

ботка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Шнайдер Е.Е. – статистическая обработка данных (однофакторный анализ, бинарная логистическая регрессия). Аксенов С.В., Филинчук Д.Е. – реализация классификатора «дерево решений» на высокоуровневом языке Python версии 3.8.6.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 5554 от 16.10.2017).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, А.В. Гордина и др. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. 112 с.
3. Пьянцова Т.В., Лузина Н.В., Копылова И.Ф., Сарапчина С.В., Зимина В.Н. Клиническая характеристика рецидивов туберкулезного процесса в Кемеровской области // Туберкулез и болезни легких. 2013;9:25-28.
4. Рукусуева О.В., Васильева И.А., Пузанов В.А. и др. Особенности течения и диагностики рецидивов туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. 2011;7:138-139.
5. Сагалбаева Т.Ж., Мордык А.В., Кортусова Л.Н., Евдокименко С.И. Причины формирования и структура клинических форм туберкулеза ранних и поздних рецидивов заболевания // Туберкулез и болезни легких. 2015;5:163-164.
6. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и здравоохранение. 2017;4:5-26.
7. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: деревья классификации // Экология человека. 2021;3:54-64.
8. Mello F.C.d.Q., Bastos L.G.d.V., Soares S.L.M. et al. Predicting smear negative pulmonary tuberculosis with classification trees and logistic regression: a cross-sectional study // BMC Public Health. 2006;6:43. DOI: 10.1186/1471-2458-6-43.

REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Nechaeva O.B., Son I.M., Gordina A.V. et al. (2021). *Resources and Activities of Anti-tuberculosis Facilities of the Russian Federation in 2019–2020 (Statistical Materials)*. Moscow, 112 p. (In Russ.)
3. Pyanzova T.V., Luzina N.V., Kopylova I.F., Sarapchina S.V., Zimina V.N. Clinical characteristics of tuberculosis relapses in the Kemerovo region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013;9:25-28. (In Russ.)
4. Rukosueva O.V., Vasilyeva I.A., Puzanov V.A. et al. Peculiarities of the course and diagnosis of pulmonary tuberculosis relapses. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;7:138-139. (In Russ.)
5. Sagalbaeva T.Zh., Mordyk A.V., Kortusova L.N., Evdokimenko S.I. Formation reasons and structure of clinical forms at early and late relapses of the disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;5:163-164. (In Russ.)
6. Sharashova E.E., Kholmatoeva K.K., Gorbatova M.A., Grjibovski A.M. Multivariable logistic regression using SPSS software in health research. *Science and Healthcare*. 2017;4:5-26. (In Russ.)
7. Narkevich A.N., Vinogradov K.A., Grjibovski A.M. Intelligent data analysis in biomedical research: classification trees. *Human Ecology*. 2021;3:54-64. (In Russ.)
8. Mello F.C.d.Q., Bastos L.G.d.V., Soares S.L.M. et al. Predicting smear negative pulmonary tuberculosis with classification trees and logistic regression: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2006;6:43. DOI: 10.1186/1471-2458-6-43.
9. Aguiar F.S., Almeida L.L., Ruffino-Netto A. et al. Classification and regression tree (CART) model to predict pulmonary tuberculosis in hospitalized patients. *BMC*

9. Aguiar F.S., Almeida L.L., Ruffino-Netto A. et al. Classification and regression tree (CART) model to predict pulmonary tuberculosis in hospitalized patients // BMC Pulm Med. 2012;12:40. DOI: 10.1186/1471-2466-12-40.
10. Kalhori S.R.N., Zeng X.J. Evaluation and comparison of different machine learning methods to predict outcome of tuberculosis treatment course // J. Intell. Learn. Syst. Appl. 2013;5:10.
11. Tan D., Wang B., Li X. et al. Identification of risk factors of multidrug-resistant tuberculosis by using classification tree method // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2017;97(6):1720-1725. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0029.
12. Kulkarni V., Queiroz A.T.L., Sangle S. et al. A two-gene signature for tuberculosis diagnosis in persons with advanced HIV // Front. Immunol. 2021;12:631165. DOI: 10.3389/fimmu.2021.631165.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аллилуйев Александр Сергеевич – канд. мед. наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», Томск, Россия. ORCID: 0000-0003-4975-9280.

Филинюк Ольга Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-5526-2513.

Аксенов Сергей Владимирович – канд. техн. наук, доцент отделения информационных технологий Инженерной школы информационных технологий и робототехники ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», доцент кафедры теоретических основ информатики ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-1251-7133.

Шнайдер Екатерина Евгеньевна – врач-статистик организационно-методического отдела ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», Томск, Россия. ORCID: 0000-0003-1097-3140.

Филинюк Даниил Евгеньевич – студент Инженерной школы информационных технологий и робототехники ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Россия.

Логина Юлиа Александровна – ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-7483-7693.

Pulm Med. 2012;12:40. DOI: 10.1186/1471-2466-12-40.

10. Kalhori S.R.N., Zeng X.J. Evaluation and comparison of different machine learning methods to predict outcome of tuberculosis treatment course. *J. Intell. Learn. Syst. Appl.* 2013;5:10.
11. Tan D., Wang B., Li X. et al. Identification of risk factors of multidrug-resistant tuberculosis by using classification tree method. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017;97(6):1720-1725. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0029.
12. Kulkarni V., Queiroz A.T.L., Sangle S. et al. A two-gene signature for tuberculosis diagnosis in persons with advanced HIV. *Front. Immunol.* 2021;12:631165. DOI: 10.3389/fimmu.2021.631165.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander S. Alliluyev – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Tomsk Tuberculosis Medical Center, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4975-9280.

Olga V. Filinyuk – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Phthisiology and Pulmonology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5526-2513.

Sergey V. Aksekov – Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Department of Information Technology, Engineering School of Information Technology and Robotics, Tomsk Polytechnic University, Associate Professor, Department of Theoretical Foundations of Informatics, Tomsk Polytechnic University; Associate Professor, Department of Medical and Biological Cybernetics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1251-7133.

Ekaterina E. Schnaider – Medical Statistician, Organizational and Methodological Department, Tomsk Tuberculosis Medical Center, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1097-3140.

Daniil E. Filinyuk – Student, Engineering School of Information Technology and Robotics, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia.

Yulia A. Loginova – Medical Resident, Department of Phthisiology and Pulmonology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7483-7693.

Поражение центральной нервной системы при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме

Т.И. Поспелова¹, Е.Н. Воропаева², В.С. Карпова¹, И.Н. Нечунаева³, Д.А. Рзаев⁴, В.В. Ступак⁵, А.В. Калиновский⁴, Е.К. Ужакова⁴, А.А. Марченко⁶

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

³ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Городской гематологический центр, Новосибирск, Россия

⁴ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, Новосибирск, Россия

⁵ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, Россия

⁶ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Современные подходы, используемые для прогнозирования рецидива диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) с поражением центральной нервной системы (ЦНС), нуждаются в усовершенствовании. Сведения отечественных исследований о частоте и клинико-лабораторных характеристиках первичной ДВККЛ ЦНС и вторичного поражения ЦНС при системной ДВККЛ фрагментарны и не позволяют оценить общую картину.

Ц е л ь . Оценка на территории сибирского мегаполиса данных по частоте и клинико-лабораторной характеристике пациентов с ДВККЛ, имеющих первичную лимфому ЦНС (ПЛЦНС) и вторичное вовлечение в опухолевый процесс ЦНС, а также валидация на данной выборке международного прогностического индекса – ЦНС (МПИ-ЦНС).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Группу исследования составили 47 чел. с ПЛЦНС и 35 с вторичным вовлечением в опухолевый процесс ЦНС при системной ДВККЛ, группу сравнения – 202 пациента с ДВККЛ без вовлечения ЦНС.

Р е з у л ь т а т ы . Все пациенты с вторичным вовлечением ЦНС при ДВККЛ относились к группам среднего и высокого риска ($p = 0.007$) по МПИ-ЦНС, что подтверждает его прогностическую ценность. К факторам риска вторичного вовлечения ЦНС при ДВККЛ в анализируемой выборке относились статус ECOG 2 и более, инфицированность ВИЧ, возраст старше 60 лет, хронические болезни почек в анамнезе, наличие 2 и более экстранодальных очагов лимфомы, а также высокая экспрессия Ki-67 более чем в 75 % опухолевых клеток, иммуногистохимический подтип опухоли nonGCB и наличие анемии. При оценке характеристик клинического течения заболевания был выявлен ряд особенностей первичного и вторичного вовлечения ЦНС при ДВККЛ. В частности, в отношении общей выживаемости группа пациентов с ПЛЦНС имела более благоприятный прогноз ($p = 0.051$).

З а к л ю ч е н и е . Результаты исследования подтверждают значимость МПИ-ЦНС в качестве инструмента в работе врача-гематолога для определения группы пациентов, нуждающихся в профилактике рецидива ДВККЛ в ЦНС. Новые данные о более высокой частоте хронических заболеваний почек, артериальной гипертензии и патологии щитовидной железы в группе пациентов с ПЛЦНС требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: центральная нервная система, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, риск, рецидив.

Образец цитирования: Поспелова Т.И., Воропаева Е.Н., Карпова В.С., Нечунаева И.Н., Рзаев Д.А., Ступак В.В., Калиновский А.В., Ужакова Е.К., Марченко А.А. Поражение центральной нервной системы при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):112-132. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-112-132

Поступила в редакцию 21.09.2022
Прошла рецензирование 07.10.2022
Принята к публикации 27.10.2022

Автор, ответственный за переписку
Карпова Виктория Сергеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: vicka-34@ngs.ru

Received 21.09.2022
Revised 07.10.2022
Accepted 27.10.2022

Corresponding author
Victoria S. Karpova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: vicka-34@ngs.ru

Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma

T.I. Pospelova¹, E.N. Voropaeva², V.S. Karpova¹, I.N. Nechunaeva³, D.A. Rzaev⁴, V.V. Stupak⁵, A.V. Kalinovskiy⁴, E.K. Uzhakova⁴, A.A. Marchenko⁶

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

³City Clinical Hospital No. 2, City Hematology Center, Novosibirsk, Russia

⁴Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk, Russia

⁵Ya.L. Tsvyay Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, Russia

⁶State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Current approaches used to predict the recurrence of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with involvement of the central nervous system (CNS) need to be improved. Data from national studies on the incidence and clinical and laboratory characteristics of primary CNS DLBCL and secondary CNS involvement in systemic DLBCL are fragmentary and do not allow us to assess the overall picture.

A i m . An assessment on the territory of the Siberian metropolis of data on the incidence and clinical and laboratory characteristics of DLBCL patients with primary CNS lymphoma (PCNSL) and secondary CNS involvement, as well as validation of the CNS-International Prognostic Index (CNS-IPI) on this sample.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The study group consisted of 47 patients with PCNSL and 35 with secondary CNS involvement in systemic DLBCL, the comparison group consisted of 202 patients with DLBCL without CNS involvement.

R e s u l t s . All patients with secondary CNS involvement in DLBCL belonged to the medium and high risk groups ($p = 0.007$) according to the CNS-IPI, which confirms its prognostic value. The risk factors for secondary CNS involvement in DLBCL were ECOG performance status ≥ 2 , HIV infection, age over 60 years, a history of chronic kidney disease, ≥ 2 extranodal sites, and high expression of Ki-67 ($>75\%$ positive tumor cells), non-GCB subtype of lymphoma, and presence of anemia. When assessing the characteristics of the clinical course of the disease, a number of peculiarities of the primary and secondary CNS involvement in DLBCL were identified. In particular, in terms of overall survival, the PCNSL group had a more favorable prognosis ($p = 0.051$).

C o n c l u s i o n . The results of the study confirm the importance of the CNS-IPI as a tool of a hematologist to determine the group of patients needing prevention of recurrence of DLBCL in the CNS. New data on a higher incidence of chronic kidney disease, arterial hypertension and thyroid disorders in the group of patients with PCNSL require further study.

Keywords: central nervous system, diffuse large B-cell lymphoma, risk, relapse.

Citation example: Pospelova T.I., Voropaeva E.N., Karpova V.S., Nechunaeva I.N., Rzaev D.A., Stupak V.V., Kalinovskiy A.V., Uzhakova E.K., Marchenko A.A. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):112-132. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-112-132

ВВЕДЕНИЕ

Лимфомы центральной нервной системы (ЦНС) представлены 2 основными группами: вторичное поражение ЦНС при системной лимфоме и первичные лимфомы ЦНС (ПЦНС) [1].

Частота вторичного поражения ЦНС у пациентов с лимфомами значительно варьирует в зависимости от гистологического подтипа: общий риск рецидива в ЦНС при агрессивных неходжкинских лимфомах составляет 2–27 %, тогда как пациенты с лимфомой Ходжкина подвержены очень низкому риску (0.5 %) [2].

INTRODUCTION

Central nervous system (CNS) lymphomas are represented by 2 main groups: secondary CNS involvement in systemic lymphoma and primary CNS lymphoma (PCNSL) [1].

The incidence of secondary CNS involvement in patients with lymphomas varies significantly depending on the histological subtype: the overall risk of relapse of CNS involvement in aggressive non-Hodgkin's lymphomas is 2–27%, while patients with Hodgkin's lymphoma are at a very low risk (0.5%) [2].

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенной формой неходжкинских лимфом, на долю которой во всем мире приходится около 49 % случаев неоплазий В-клеточного происхождения [3]. Улучшение подходов системной терапии ДВККЛ, достигнутое в последние годы, обеспечивает более высокую выживаемость и «дожитие» пациентов до рецидива в ЦНС. В эпоху применения ритуксимаба рецидив в ЦНС развивается у 4–5 % пациентов с лимфомой, что является крайне неблагоприятным событием в течении заболевания. И если ранее преобладающими являлись менингеальные варианты, то в последние годы большинство рецидивов ДВККЛ в ЦНС вовлекают паренхиму головного мозга [4]. Случаются как изолированные рецидивы ДВККЛ в ЦНС, так и рецидивы в ЦНС, предшествующие системному возобновлению опухоли. Более того, известно, что в подавляющем большинстве случаев поражение ЦНС при ДВККЛ развивается в первые полгода с момента диагностики опухоли, в том числе на фоне проводимого лечения [4, 5].

При ПЛЦНС опухоль локализуется в паренхиме спинного или головного мозга, мягких мозговых оболочках или тканях глаза без признаков ее распространения за пределы ЦНС. Этот подтип составляет приблизительно 1 % всех неходжкинских лимфом, заболеваемость им выше среди иммунологически скомпрометированных пациентов. Интересно, что в подавляющем числе случаев ПЛЦНС представлена морфологическим вариантом ДВККЛ [1].

Сведения о частоте и клинико-лабораторных характеристиках первичной ДВККЛ ЦНС и вторичного поражения ЦНС при системной ДВККЛ получены преимущественно в западных странах, тогда как данные из развивающихся стран ограничены [6]. Отечественные сведения о ДВККЛ с вовлечением ЦНС фрагментарны и не позволяют оценить общую картину. Они представлены единичными сообщениями, большинство из которых посвящены ПЛЦНС и представляют собой описания клинических случаев [1, 7–10].

В подавляющем большинстве работ подчеркивается необходимость поиска эффективных методов профилактики вторичного поражения ЦНС при ДВККЛ. Нерешенной задачей является также индивидуализированный выбор терапии ДВККЛ как в момент клинической манифестации рецидива с вовлечением нервной системы, так и при санации ЦНС на досимптомных этапах [11].

Кроме того, опубликованные в последние годы работы свидетельствуют о том, что современная

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common form of non-Hodgkin's lymphomas, accounting for about 49% of B-cell neoplasia worldwide [3]. Improvement in the approaches to the systemic therapy for DLBCL achieved in recent years provides a higher survival rate and survival time to the relapse of lymphoma in the CNS. In the rituximab era, relapse to the CNS develops in 4–5% of patients with lymphoma, which is a dramatically unfavorable event in the course of the disease. And if earlier meningeal variants were predominant, then in recent years, most DLBCL recurrences in the CNS involve the brain parenchyma [4]. There occur both isolated relapses of DLBCL in the CNS, and relapses in the CNS that precede the systemic tumor recurrence. Moreover, it is known that in the majority of cases, CNS involvement in DLBCL develops in the first six months after the diagnosis of the tumor, including in the midst of the ongoing treatment [4, 5].

In PCNSL, the tumor is localized in the spinal cord or brain parenchyma, the pia mater or eye tissues with no signs of extension beyond the CNS. This subtype accounts for approximately 1% of all non-Hodgkin's lymphomas and is more common in immunocompromised patients. Interestingly, in the majority of cases, PCNSL is represented by a morphological variant of DLBCL [1].

Information on the incidence and clinical and laboratory characteristics of primary CNS DLBCL and secondary CNS involvement in systemic DLBCL has been obtained mainly from Western countries, while data from developing countries are limited [6]. Domestic data on the CNS involvement in DLBCL are fragmentary and do not allow us to assess the overall picture. They are represented by single reports, most of which are devoted to PCNSL and are descriptions of clinical cases [1, 7–10].

The vast majority of works emphasize the need to find effective methods for preventing secondary CNS involvement in DLBCL. An unresolved problem is also a person-oriented choice of DLBCL therapy both during the clinical manifestation of relapse with involvement of the central nervous system, and during sanitation of the CNS at presymptomatic stages [11].

In addition, studies published in recent years indicate that current approaches used to predict relapse of DLBCL with CNS involvement need to be refined. To date, there has not been a clearly defined high-risk patient population requiring CNS relapse prevention, despite the additional toxicity of therapy.

The use of the CNS-International Prognostic Index (CNS-IPI), based on the use of a number of

менные подходы, используемые для прогнозирования рецидива ДВККЛ с поражением ЦНС, нуждаются в уточнении. До настоящего времени четко не определена популяция пациентов высокого риска, требующая проведения профилактики рецидива поражения ЦНС, несмотря на дополнительную токсичность терапии.

Применение международного прогностического индекса – ЦНС (МПИ-ЦНС), основанного на использовании ряда клинико-лабораторных факторов риска (возраст старше 60 лет, III и IV стадии заболевания, общесоматический статус ECOG 2 и более, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, наличие 2 и более экстранодальных очагов поражения, а также вовлечение почек и надпочечников), дает возможность стратифицировать больных ДВККЛ на группы низкого, среднего и высокого риска вовлечения ЦНС [12]. При этом прогностическое значение МПИ-ЦНС, применяемого большинством исследователей с целью отбора пациентов для профилактического лечения рецидивов ДВККЛ в ЦНС, не всегда воспроизводится [13, 14], что говорит о необходимости его дальнейшей валидации на различных выборках.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка на территории сибирского мегаполиса данных по частоте и клинико-лабораторной характеристике пациентов с ДВККЛ, имеющих первичную лимфому ЦНС и вторичное вовлечение в опухолевый процесс ЦНС, а также валидация на данной выборке международного прогностического индекса – ЦНС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу исследования составили 82 пациента старше 18 лет, которые с 2011 по 2022 г. проходили лечение в ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я.Л. Цивьяна», ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» и Городском гематологическом центре г. Новосибирска. Из них мужчины и женщины составили 36 и 46 чел. соответственно. Средний возраст больных группы исследования – 55.97 ± 13.13 года. У 47 чел. (57.32 %) была выявлена ПЛЦНС, гистологический вариант ДВККЛ и у 35 (42.68 %) – вторичное вовлечение в опухолевый процесс ЦНС при ДВККЛ.

В качестве группы сравнения были взяты 202 пациента с системной ДВККЛ без вовлечения ЦНС, из них 77 мужчин и 125 женщин, средний возраст – 53.2 ± 18.5 года.

clinical and laboratory risk factors (age over 60 years, stages III and IV of the disease, ECOG performance status ≥ 2 , increased levels of serum lactate dehydrogenase (LDH), ≥ 2 extranodal sites, as well as the kidneys and adrenal glands involvement), makes it possible to stratify patients with DLBCL into groups of low, medium and high risk of CNS involvement [12]. At the same time, the predictive value of the CNS-IPI, which is used by most researchers to select patients for the prophylactic treatment of DLBCL recurrence in the CNS, is not always reproduced [13, 14], which indicates the need for its further validation on various samples.

AIM OF THE RESEARCH

An evaluation on the territory of the Siberian metropolis of data on the incidence and clinical and laboratory characteristics of DLBCL patients with primary CNS lymphoma and secondary CNS involvement, as well as validation of the CNS-International Prognostic Index (CNS-IPI) on this sample.

MATERIALS AND METHODS

The study group consisted of 82 patients over 18 years of age who were treated in the Ya.L. Tsivyan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Federal Center of Neurosurgery and City Hematology Center of Novosibirsk. Among them there were 36 men and 46 women, respectively. The mean age of patients in the study group was 55.97 ± 13.13 years. In 47 patients (57.32%) the PCNSL was diagnosed, a histological variant of DLBCL, and in 35 (42.68%) – the secondary CNS involvement in DLBCL.

The comparison group included 202 patients with systemic DLBCL without CNS involvement, 77 of them were men and 125 were women, the mean age of 53.2 ± 18.5 years.

All patients were diagnosed in accordance with the 2017 World Health Organization classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues based on histological examination and immunohistochemical staining of tumor biopsy samples [15]. At the stage of verification of the diagnosis, all patients underwent general clinical examinations, the stages of the disease were established using ultrasound, computed tomography (CT), X-ray examination, bone biopsy from the iliac wing, diagnostic lumbar puncture, and also in some patients (if there were indications and the ability to perform) positron emission tomography – computed tomography (PET/CT), according to the Russian clinical guidelines.

Всем больным диагноз был поставлен в соответствии с действующими критериями Всемирной организации здравоохранения 2017 г. на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата опухоли [15]. На этапе верификации лимфомы всем больным проводились общеклинические исследования, устанавливались стадии заболевания с применением ультразвукового метода, компьютерной томографии (КТ), рентгенологического исследования, трепанобиопсии крыла подвздошной кости, диагностической люмбальной пункции, а также у части пациентов (при наличии показаний и возможности выполнить) позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), согласно Российским клиническим рекомендациям.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association) 2000 г. и Протоколом к Конвенции о правах человека и биомедицине (Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine) 1999 г. Исследование было одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с применением программ STATISTICA v.10.0 и Excel 2016. Вычисляли абсолютные и относительные частоты признаков. При сравнении частот использовался стандартный критерий χ^2 Пирсона, а также точный критерий Фишера при абсолютных значениях частот признаков в группе менее 5. Для оценки количественных показателей использовали вычисление средней арифметической (М) и ее стандартного отклонения. Для оценки изучаемых признаков в качестве факторов риска вовлечения ЦНС при системной ДВККЛ было рассчитано отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). В расчетах общей выживаемости началом мониторинга считался момент верификации диагноза, событием – смерть от любой причины.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение ПЛЦНС и ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС

По данным анализа клинической характеристики пациентов в группе лимфом с вторичным вовлечением ЦНС в сравнении с ПЛЦНС на момент диагностики заболевания статистически значимо чаще встречались пациенты старше 60 лет (85.7 против 55.3 %, $p = 0.004$) и больные с

The study was performed in accordance with the 2000 Declaration of Helsinki of the World Medical Association and the 1999 Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine. The study was approved by the Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Statistical processing of the obtained data was carried out using STATISTICA v.10.0 and Microsoft Excel 2016. The absolute and relative frequencies of characteristics were calculated. When comparing frequencies, the Pearson's χ^2 test was used, as well as the Fisher's exact test with absolute values of the frequencies of characteristics in the group less than 5. To assess quantitative indicators, the calculation of the arithmetic mean (M) and its standard deviation was used. To assess the studied characteristics as risk factors for CNS involvement in systemic DLBCL, the odds ratio (OR) was calculated with a 95% confidence interval (CI). In the calculation of overall survival, the start of monitoring was considered the moment of verification of the diagnosis, the event was death from any cause.

RESULTS

Comparison of PCNSL and DLBCL with secondary CNS involvement

According to the analysis of the clinical characteristics of patients in the group of lymphomas with secondary CNS involvement, in comparison with the PCNSL group, at the time to diagnosis of the disease, patients over 60 years (85.7% vs. 55.3%, $p = 0.004$) and patients with ECOG performance status ≥ 2 (91.4% vs. 72.3%, $p = 0.031$) statistically significant predominated. Also, in this group, symptoms of tumor intoxication were more often observed (54.5% vs. 19.0%, $p < 0.001$). High and intermediate-high risk according to the IPI (3–5) were 85.7% of patients with secondary CNS involvement in DLBCL, while only 57.4% ($p = 0.006$) in the PCNSL group ($p = 0.006$) (Table 1). Of note, all patients with secondary CNS involvement in DLBCL were at moderate or high risk of relapsed CNS lymphoma according to the CNS-IPI.

Among the comorbidities in patients from the PCNSL group, arterial hypertension was detected 2.2 times more often than in the DLBCL group with secondary CNS involvement (74.5% vs. 34.3%, ($p < 0.001$)), and there was also a trend towards differences in the incidence of detection of diffuse and nodular goiter and chronic kidney disease (14.9% vs. 2.9%, $p = 0.070$ and 40.4% vs. 2.9%, $p = 0.095$, respectively) (see Table 1).

общесоматическим статусом 2 и выше по шкале ECOG (91.4 против 72.3 %, $p = 0.031$). Также в данной группе чаще отмечались симптомы опухолевой интоксикации (54.5 против 19.0 %, $p < 0.001$). Высокий и промежуточный/высокий риск по МПИ (3–5 баллов) имели 85.7 % пациентов с вторичным вовлечением ЦНС при ДВККЛ, тогда как в группе пациентов с ПЛЦНС – лишь 57.4 % ($p = 0.006$) (табл. 1). Следует отметить, что все пациенты с вторичным поражением ЦНС при ДВККЛ имели средний или высокий риск рецидива лимфомы в ЦНС согласно прогностическому индексу МПИ-ЦНС.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов из группы ПЛЦНС в 2.2 раза чаще, чем в группе ДВККЛ с вторичным поражением ЦНС, выявлялась артериальная гипертензия (74.5 против 34.3 %, ($p < 0.001$)), а также отмечалась тенденция к различиям по частоте выявления диффузного узлового зоба и хронических заболеваний почек (14.9 против 2.9 %, $p = 0.070$ и 40.4 против 2.9 %, $p = 0.095$ соответственно) (см. табл. 1).

Неврологическая симптоматика при первичном и вторичном вовлечении ЦНС в опухолевый процесс при ДВККЛ в целом была схожая. Наиболее часто отмечалась общемозговая симптоматика (головные боли, тошнота, рвота), реже – неврологические дефициты, соответствующие локализации очагов поражения (табл. 2). Вместе с тем в группе ПЛЦНС отмечалась выраженная тенденция к большей частоте регистрации генерализованного судорожного синдрома ($p = 0.061$), парезов конечностей ($p = 0.052$), а также головокружения ($p = 0.089$), нарушения речи ($p = 0.064$), эмоционально-волевых ($p = 0.095$) и когнитивных нарушений ($p = 0.063$).

Анализ лабораторно-инструментальных показателей (табл. 3) свидетельствовал о том, что повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) значимо чаще ($p < 0.001$) регистрировалось в группе больных ДВККЛ с вторичным поражением ЦНС – 71.4 и 37.0 % против 25.0 и 0 % соответственно. Также в группе вторичного поражения ЦНС при ДВККЛ у пациентов отмечалась тенденция к более частому развитию анемии ($p = 0.083$) и тромбоцитопении ($p = 0.059$) в сравнении с больными ПЛЦНС.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследований как для первичной ДВККЛ ЦНС, так и лимфомы с вторичным вовлечением ЦНС были характерны выраженная пролиферативная активность злокачественных кле-

Neurological symptoms in primary and secondary CNS involvement in DLBCL were generally similar. Brain manifestations (headaches, nausea, vomiting) were the most common, and neurological deficits corresponding to the sites of involvement were less common (Table 2). At the same time, in the PCNSL group, there was an expressed trend towards a higher frequency of generalized seizures ($p = 0.061$), limb paresis ($p = 0.052$), as well as dizziness ($p = 0.089$), speech disorders ($p = 0.064$), emotional and volitional disorders ($p = 0.095$), and cognitive impairments ($p = 0.063$).

Analysis of laboratory and clinical data (Table 3) indicated that an increase in the level of C-reactive protein (CRP) and alkaline phosphatase (AP) was significantly more frequent ($p < 0.001$) in DLBCL patients with secondary CNS involvement – 71.4% and 37.0% vs. 25.0% and 0%, respectively. Also, in the group of secondary CNS involvement in DLBCL, patients showed a tendency to more frequent development of anemia ($p = 0.083$) and thrombocytopenia ($p = 0.059$), in comparison with PCNSL patients.

According to histological examination and immunohistochemical staining, both primary DLBCL of the CNS and lymphoma with secondary CNS involvement were characterized by expressed tumor cell proliferation (high expression of Ki-67 (>75% positive tumor cells), as well as the predominance of non-GCB subtype of lymphoma (Table 3) according to the protocol of Hans et al. [16].

According to neuroimaging data (Table 2), a solitary tumor site was detected in PCNSL in more than half of the cases (57.4%), while in secondary CNS involvement in DLBCL, it was detected only in a third of patients (31.4%, $p = 0.020$).

When analyzing the nature of the CNS involvement, the following features were revealed: according to magnetic resonance imaging patients with lesions of brain matter in PCNSL, more than half of the cases had perifocal edema (61.7%) and midline shift (59.6%), in DLBCL patients with secondary CNS involvement, these indicators were only 17.4% ($p < 0.001$) and 21.7% ($p = 0.003$), respectively. The mean tumor volume in PCNSL was $59.3 \pm 72.6 \text{ cm}^3$ vs. $15.9 \pm 19.3 \text{ cm}^3$ ($p < 0.004$) for secondary CNS involvement in DLBCL.

Leptomeningeal forms were diagnosed mainly in the group of patients with secondary CNS involvement meninges (51.4% vs. 6.4%, $p < 0.001$ in PCNSL), and in most cases they were isolated ($p = 0.031$), while in single cases lesion of the meninges in PCNSL were always combined with lesion of brain matter (see Table 2).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ДВККЛ, абс. (%)
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with DLBCL, abs. (%)

Параметр Parameter	Системная ДВККЛ Systemic DLBCL (n = 202) (1)	ПЛЦНС PCNSL (n = 47) (2)	Вторичное поражение ЦНС Secondary CNS involvement (n = 35) (3)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}	ОШ ₁₋₃ (95% ДИ) OR ₁₋₃ (95% CI)
Пол / Sex:				0.273	0.833	0.539	–
мужской / male	77/202 (38.1)	22/47 (46.8)	14/35 (40.0)				
женский / female	125/202 (61.9)	25/47 (53.2)	21/35 (60.0)				
Возраст старше 60 лет Age over 60 years	75/202 (37.1)	26/47 (55.3)	30/35 (85.7)	0.023	<0.001	0.004	10.2 (3.8; 27.3)
В-симптомы / B symptoms	139/202 (68.8)	9/47 (19)	18/35 (54.5)	<0.001	0.107	<0.001	–
Стадия по Ann Arbor Ann Arbor stage:				0.005	0.013	1	–
I–II	31/202 (15.3)	0	0				
III–IV	171/202 (84.7)	47/47 (100)	35/35 (100)				
ECOG-статус 2 и более ECOG performance status ≥ 2	82/202 (40.6)	34/47 (72.3)	32/35 (91.4)	<0.001	<0.001	0.031	15.6 (4.6; 52.7)
Экстранодальные поражения ≥ 2 ≥ 2 extranodal sites	39/202 (19.3)	–	18/35 (51.4)	–	<0.001	–	4.4 (2.1; 9.4)
МПИ, баллы / IPI, points:				0.575	0.007	0.006	3.7 (1.4; 9.9)
0–2	77/202 (38.1)	20/47 (42.6)	5/35 (14.3)				
3–5	125/202 (61.9)	27/47 (57.4)	30/35 (85.7)				
Поражение почек/надпочечников Kidney/adrenal gland involvement	6/202 (2.9)	–	3/35 (8.5)	–	0.143	–	–
Поражение костного мозга Bone marrow involvement	65/202 (32.2)	–	7/35 (20.0)	–	0.149	–	–
МПИ-ЦНС, баллы CNS-IPI, points:							
0–1	25/202 (12.4)	–	0/35 (0)	–	0.028	–	2.7 (1.3; 5.6)
2–3	105/202 (52.0)	–	14/35 (40.0)	–	0.191	–	
4–6	72/202 (35.6)	–	21/35 (60.0)	–	0.007	–	
Инфекции / Infections:							
ВИЧ / HIV	2/202 (1.0)	2/47 (4.3)	4/35 (11.4)	0.109	<0.001	0.218	12.9 (2.3; 73.4)
ВГС/ВГВ ВНС/HBV	12/202 (5.9)	3/47 (6.4)	1/35 (2.9)	0.909	0.406	0.464	–
Сопутствующие заболевания Concomitant conditions:							
ЗНО / MNs	11/202 (5.4)	9/47 (19.1)	2/35 (5.7)	0.002	0.949	0.078	–
ОНМК / ACVA	4/202 (2.0)	2/47 (4.2)	0/35 (0)	0.360	0.402	0.217	–
АИЗ / AIDs	3/202 (1.5)	1/47 (2.1)	0/35 (0)	0.753	0.469	0.386	–
ДУЗ / DNG	6/202 (2.9)	7/47 (14.9)	1/35 (2.9)	<0.001	0.971	0.070	–
СД / DM	20/202 (9.9)	8/47 (17.0)	4/35 (11.4)	0.165	0.783	0.479	–
ГБ / HD	70/202 (34.6)	35/47 (74.5)	12/35 (34.3)	<0.001	0.191	<0.001	–
ИБС / ICD	23/202 (11.4)	9/47 (19.1)	4/35 (11.4)	0.153	0.995	0.344	–
ХБП / CKD	12/202 (5.9)	19/47 (40.4)	8/35 (22.9)	<0.001	<0.001	0.095	4.7 (1.8; 12.5)

П р и м е ч а н и е . ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПЛЦНС – первичные лимфомы центральной нервной системы; ОШ – отношение шансов; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; МПИ – международный прогностический индекс; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ВГС/ВГВ – вирусные гепатиты С и В соответственно; ЗНО – злокачественные новообразования; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АИЗ – аутоиммунные заболевания; ДУЗ – диффузный узловой зоб; СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хронические болезни почек.

N o t e . DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PCNSL – primary CNS lymphoma; OR – odds ratio; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IPI – International Prognostic Index; HIV – human immunodeficiency virus; VHC/HBV – viral hepatitis C and B, respectively; MNs – malignant neoplasms; ACVA – acute cerebrovascular accident; AID – autoimmune diseases; DNG – diffuse and nodular goiter; DM – diabetes mellitus; HD – hypertensive disease; ICD – ischemic coronary disease; CKD – chronic kidney disease.

Таблица 2. Характер поражения ЦНС при ДВККЛ в группе исследования, абс. (%)
Table 2. The nature of CNS involvement in DLBCL in the study group, abs. (%)

Параметр / Parameter	Вся группа Whole group (n = 82)	ПЛЦНС PCNSL (n = 47) (1)	Вторичное вовлечение ЦНС Secondary CNS involvement (n = 35) (2)	P_{1-2}
Характер поражения ЦНС / The nature of CNS involvement:				
солитарный / solitary	38/82 (46.3)	27/47 (57.4)	11/35 (31.4)	0.020
множественный / multiple	22/82 (26.8)	20/47 (42.6)	12/35 (34.3)	0.448
Поражение оболочек мозга, из них / Lesions to the meninges, of which:				
лептоменингеальный тип / leptomeningeal type	21/82 (25.6)	3/47 (6.4)	18/35 (51.4)	<0.001
смешанный тип / mixed type	12/21 (57.1)	0/3 (0)	12/18 (66.7)	0.031
9/21 (42.9)	3/3 (100.0)	6/18 (33.3)		
Локализация поражений / Localization:				
доли ГМ, из них / brain lobes, of which:				
лобная / frontal	33/82 (40.2)	23/47 (48.9)	10/35 (28.6)	0.063
теменная / parietal	27/82 (32.9)	21/47 (44.7)	6/35 (17.1)	0.009
височная / temporal	16/82 (19.5)	11/47 (23.4)	5/35 (14.3)	0.303
затылочная / occipital	12/82 (14.6)	7/47 (14.9)	5/35 (14.3)	0.939
желудочки ГМ / brain ventricles	10/82 (12.1)	7/47 (14.9)	3/35 (8.6)	0.387
мозолистое тело / corpus callosum	8/82 (9.8)	5/47 (10.6)	3/35 (8.6)	0.756
пинеальная/гипофизарная область pineal/pituitary region	2/82 (2.4)	1/47 (2.1)	1/35 (2.9)	0.833
мозжечок/мосто-мозжечковая область cerebellum/pontocerebellar region	18/82 (21.9)	10/47 (28.6)	8/35 (22.9)	0.865
мост / pons cerebelli	5/82 (6.1)	4/47 (8.5)	1/35 (2.9)	0.290
средний мозг / midbrain	6/82 (7.3)	4/47 (8.5)	2/35 (5.7)	0.631
таламус / thalamus	9/82 (10.9)	8/47 (17.0)	1/35 (2.9)	0.043
ЧМН / cranial nerves	4/82 (4.9)	0/47 (0)	4/35 (11.4)	0.018
спинной мозг / spinal cord	5/82 (6.1)	0/47 (0)	5/35 (14.3)	0.008
МРТ-признаки опухоли / MRT signs of tumor:				
перифокальный отек / perifocal edema	33/70 (47.1)	29/47 (61.7)	4/23 (17.4)	<0.001
дислокация срединных структур / midline shift	33/70 (47.1)	28/47 (59.6)	5/23 (21.7)	0.003
гидроцефалия / hydrocephalus	7/70 (10.0)	5/47 (10.6)	2/23 (6.1)	0.476
Клинические проявления ЦНС / Clinical manifestations of the CNS				
Нарушение сознания / Impairment of consciousness	9/80 (11.3)	7/47 (14.9)	2/33 (6.1)	0.219
Головные боли / Headache	46/80 (57.5)	26/47 (55.3)	20/33 (60.6)	0.638
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	17/80 (21.3)	9/47 (19.1)	8/33 (24.2)	0.584
Галлюцинации / Hallucinations	4/80 (5.0)	2/47 (4.3)	2/33 (6.1)	0.716
Внутричерепная гипертензия / Intracranial hypertension	–	–	–	–
Эмоционально-волевые нарушения / Emotional and volitional disorders	11/80 (13.8)	9/47 (19.1)	2/33 (6.1)	0.095
Головокружение / Dizziness	43/80 (53.8)	29/47 (61.7)	14/33 (42.4)	0.089
Когнитивные нарушения / Cognitive impairments	18/80 (22.5)	14/47 (29.8)	4/33 (12.1)	0.063
Нарушение речи / Speech disorder	15/80 (18.8)	12/47 (25.5)	3/33 (9.1)	0.064
Парезы/параличи Paresis/palsy of:				
конечностей / extremities	32/80 (40.0)	23/47 (48.9)	9/33 (27.3)	0.052
мимической мускулатуры / mimic muscles	12/80 (15)	5/47 (10.6)	7/33 (21.2)	0.193
Нарушение чувствительности / Sensory disturbance	12/80 (15.0)	7/47 (14.9)	5/33 (15.2)	0.975
Мозжечковые симптомы / Cerebellar disorders	16/80 (20.0)	12/47 (25.5)	4/33 (12.1)	0.140
Нарушение работы ЧМН / Cranial nerve disorders:				
глазодвигательные нарушения / oculomotor disorders	10/80 (12.5)	4/47 (8.5)	6/33 (18.2)	0.198
нарушение зрения / visual impairment	21/80 (26.3)	12/47 (25.5)	9/33 (27.3)	0.862
снижение слуха / hearing loss	3/80 (3.8)	1/47 (2.1)	2/33 (6.1)	0.363
нарушение обоняния / smell disorder	1/80 (1.3)	1/47 (2.1)	0/33 (0)	0.400
Нарушение функции тазовых органов / Dysfunction of the pelvic organs	4/80 (5.0)	2/47 (4.2)	2/33 (6.1)	0.716
Судороги в конечностях / Seizures in the limbs	3/80 (3.8)	2/47 (4.2)	1/33 (3.0)	0.777
Судороги генерализованные / Seizures generalized	12/80 (15.0)	10/47 (28.6)	2/33 (6.1)	0.061

Примечание. ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПЛЦНС – первичные лимфомы центральной нервной системы; ГМ – головной мозг; ЧМН – черепно-мозговые нервы, МРТ – магнитно-резонансная томография.

Note. DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PCNSL – primary CNS lymphoma; MRT – magnetic resonance tomography.

Таблица 3. Результаты лабораторно-инструментальных исследования у пациентов с ДВККЛ, абс. (%)
Table 3. Results of laboratory and clinical studies in patients with DLBCL, abs. (%)

Параметр / Parameter	Системная ДВККЛ Systemic DLBCL (n = 202) (1)	ПЛЦНС PCNSL (n = 47) (2)	Вторичное вовлечение ЦНС Secondary CNS involvement (n = 35) (3)	P_{1-2} P_{1-3} P_{2-3}	ОШ ₁₋₃ (95% ДИ) OR ₁₋₃ (95% CI)
Анемия / Anemia:	63/202 (31.2)	14/47 (29.8)	17/35 (48.6)	0.852 0.045 0.083	2.1 (1.0; 4.3)
легкая степень / mild	52/63 (82.5)	14/14 (100)	15/17 (53.6)	0.092	–
средняя степень / moderate	7/63 (11.1)	0/14 (0)	2/17 (7.1)	0.573	
тяжелая степень / severe	4/63 (6.3)	0/14	0/17	0.185	
Тромбоцитопения менее $150 \times 10^9/\text{л}$ Thrombocytopenia $< 150 \times 10^9/\text{л}$	39/202 (19.3)	3/46 (6.5)	5/28 (17.9)	0.037 0.855 0.059	–
СОЭ выше лабораторной нормы Accelerated ESR	146/202 (72.3)	17/42 (40.5)	14/24 (58.3)	< 0.001 0.156 0.163	–
Гиперфибриногенемия Hyperfibrinogenemia	102/202 (50.5)	9/39 (23.1)	12/29 (41.4)	0.002 0.359 0.107	–
Уровень СРБ выше лабораторной нормы Increased CRP	91/202 (45.0)	8/32 (25.0)	15/21 (71.4)	0.033 0.022 < 0.001	–
Уровень ЛДГ выше лабораторной нормы Increased LDH	123/202 (60.9)	9/30 (30.0)	12/28 (42.9)	0.002 0.070 0.309	–
Уровень ЩФ выше лабораторной нормы Increased AP	60/202 (29.7)	0/40 (0)	10/27 (37.0)	< 0.001 0.438 < 0.001	–
Экспрессия Ki-67 в более чем 75 % клеток High expression of Ki-67 (>75% positive tumor cells)	27/202 (13.4)	23/35 (65.7)	12/25 (48.0)	< 0.001 < 0.001 0.171	6.0 (2.5; 14.5)
Подтип по Hans et al. Subtype according to Hans et al.:					
GCB	32/202 (15.9)	2/47 (4.3)	6/35 (17.2)	0.038 0.847 0.052	–
non-GCB	38/202 (18.8)	15/47 (31.9)	15/35 (42.8)	0.049 0.002 0.309	3.2 (1.5; 6.9)
неспецифический / nonspecific	132/202 (65.3)	30/47 (63.8)	14/35 (40.0)	– – 0.131	–

П р и м е ч а н и е . ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПЛЦНС – первичные лимфомы центральной нервной системы; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; GCB – germinal center B cells (клетки зародышевого центра лимфоузла).

N o t e . DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PCNSL – primary CNS lymphoma; OR – odds ratio; CI – confidence interval; ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein; LDH – lactate dehydrogenase; AP – alkaline phosphatase; GCB – germinal center cells of the lymph node.

ток (высокая экспрессия Ki-67 в более чем 75 % клеток), а также преобладание nonGCB подтипа опухоли (см. табл. 3), определенного по протоколу Hans et al. [16].

По данным нейровизуализации (см. табл. 2) солитарный опухолевый очаг выявлялся при ПЛЦНС более чем в половине случаев (57.4 %), тогда как при вторичном поражении ЦНС при ДВККЛ – лишь у трети больных (31.4 %, $p = 0.020$).

All cases of lesions of the spinal cord and cranial nerves were in the group of patients with secondary CNS involvement in DLBCL – 14.3% ($p = 0.008$) and 11.4% ($p = 0.018$), respectively, while in PCNSL there was a higher incidence of lesions of the parietal and frontal lobes of the brain (44.7% vs. 17.1%, $p = 0.009$ and 48.9% vs. 28.6%, $p = 0.063$, respectively), as well as the thalamus (17.0% vs. 2.9%, $p = 0.043$) (Table 2, Fig. 1).

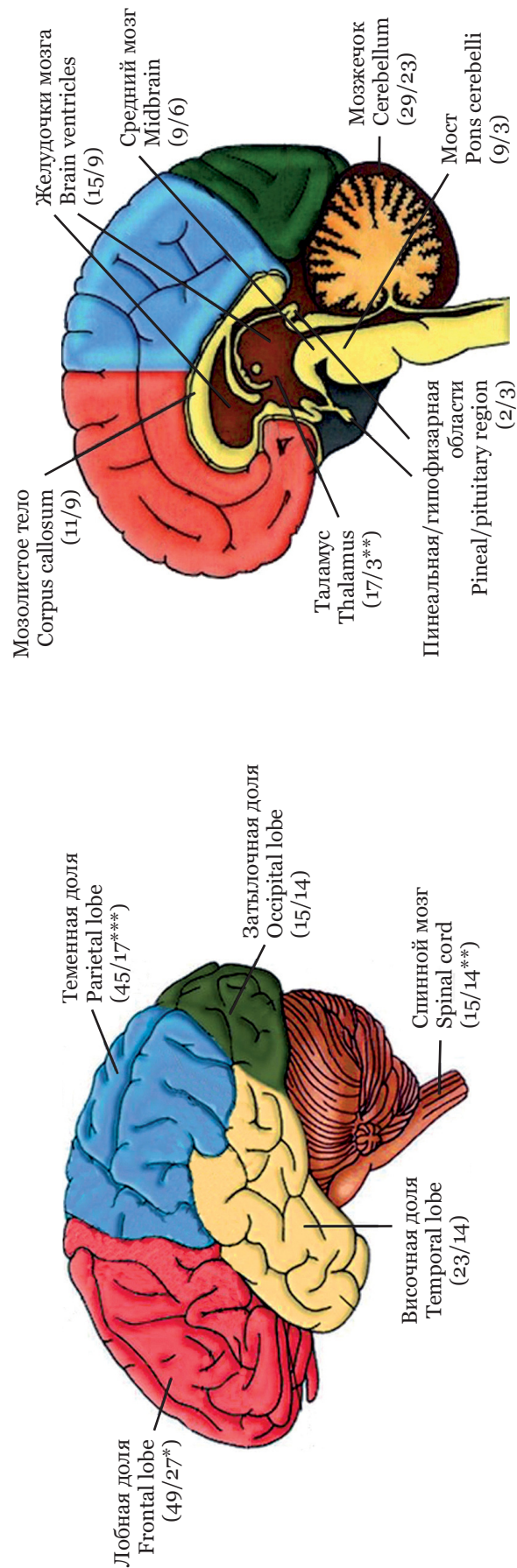


Рис. 1. Локализация и частота (%) поражений структур головного и спинного мозга у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой группы исследования (при первичных лимфомах ЦНС / при вторичном поражении ЦНС) (* $p = 0.063$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$)

Fig. 1. Localization and frequency (%) of lesions of the structures of the brain and spinal cord in patients with diffuse B-cell large cell lymphoma (with primary CNS lymphomas / with secondary CNS involvement) (* $p = 0.063$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$)

При анализе характера поражения ЦНС были выявлены следующие особенности: по данным МРТ-исследования пациентов с очаговыми поражениями вещества мозга при ПЛЦНС более чем в половине случаев имели место перифокальный отек (61.7 %) и дислокация срединных структур (59.6 %), для ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС данные показатели составили всего 17.4 % ($p < 0.001$) и 21.7 % ($p = 0.003$) соответственно. Средний объем опухоли при ПЛЦНС составил $59.3 \pm 72.6 \text{ см}^3$ против $15.9 \pm 19.3 \text{ см}^3$ ($p < 0.004$) при вторичном поражении ЦНС при ДВККЛ.

Лептоменингеальные формы были диагностированы в основном в группе пациентов с вторичным вовлечением в опухолевый процесс ЦНС (51.4 против 6.4 %, $p < 0.001$ при ПЛЦНС), и в большинстве случаев они носили изолированный характер ($p = 0.031$), тогда как в единичных наблюдениях поражения оболочек мозга при ПЛЦНС всегда сочетались с поражением вещества головного мозга (см. табл. 2).

Все случаи поражения спинного мозга и черепно-мозговых нервов приходились на группу больных с вторичным вовлечением ЦНС при ДВККЛ – 14.3 % ($p = 0.008$) и 11.4 % ($p = 0.018$) соответственно, тогда как при ПЛЦНС отмечалась большая частота поражения теменной и лобной долей головного мозга (44.7 против 17.1 %, $p = 0.009$ и 48.9 против 28.6 %, $p = 0.063$ соответственно), а также таламуса (17.0 против 2.9 %, $p = 0.043$) (см. табл. 2, рис. 1).

Сравнение ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС и системной ДВККЛ без вовлечения ЦНС

Выявлено, что при ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС большая часть больных на момент диагностики заболевания были старше 60 лет (85.7 %), а также имели статус ECOG 2 и более (91.4 %), тогда как в группе ДВККЛ без поражения ЦНС такие пациенты составили лишь около трети случаев (37.1 %, $p < 0.001$ и 40.6 %, $p < 0.001$ соответственно). Все пациенты первой группы имели III и IV стадии заболевания на этапах верификации диагноза, тогда как при системной лимфоме без вовлечения ЦНС частота выявления локализованных стадий (I–II) составила 15.3 %, $p = 0.013$. Следует отметить также, что пациенты с ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС в 2 раза чаще ($p < 0.001$) имели хронические болезни почек (см. табл. 1).

Статистически значимые различия между группами ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС и системной ДВККЛ без вовлечения ЦНС

Comparison of DLBCL with secondary CNS involvement and systemic DLBCL without CNS involvement

It was found that in DLBCL with secondary CNS involvement, most of the patients at the time of diagnosis of the disease were older than 60 years (85.7%), and also had ECOG performance status ≥ 2 (91.4%), while in the DLBCL group without CNS involvement, such patients were only about a third of cases (37.1%, $p < 0.001$ and 40.6%, $p < 0.001$, respectively). All patients of the first group had stages III and IV of the disease at the moment of the diagnosis verification, while in systemic lymphoma without CNS involvement, the frequency of detection of limited-stage (I–II) disease was 15.3%, $p = 0.013$. It should also be noted that DLBCL patients with secondary CNS involvement were twice as likely ($p < 0.001$) to have chronic kidney disease (see Table 1).

Statistically significant differences between the groups of DLBCL with secondary CNS involvement and systemic DLBCL without CNS involvement were also observed in the frequency of detection of 2 or more extranodal sites of tumor growth (51.4% vs. 19.3%, $p < 0.001$), HIV infection (11.4% vs. 1.0%, $p < 0.001$), high risk groups according to the IPI (3–5) (85.7% vs. 61.9%, $p = 0.007$), anemia (48.6% vs. 31.2%, $p = 0.045$), increased CRP level (71.4% vs. 45.0%, $p = 0.022$) (see Tables 1 and 3).

Immunohistochemistry of the substrate of DLBCL with secondary CNS involvement revealed high proliferative activity 3.9 times more often ($p < 0.001$), and 2.3 times more often the tumor ($p = 0.002$) belonged to the non-GCB subtype compared to systemic DLBCL (see Table 3).

Thus, in the analyzed cohort, the following clinical characteristics can be attributed to potential risk factors for the development of CNS involvement in systemic DLBCL (see Tables 1 and 3): age over 60 years (OR = 10.2, 95% CI (3.8; 27.3)), ECOG performance status ≥ 2 (OR = 15.6, 95% CI (34.6; 52.7)), ≥ 2 extranodal sites (OR = 4.4, 95% CI (2.1; 9.4)), high and intermediate/high risk groups according to the IPI (OR = 3.7, 95% CI (1.4; 9.9)), presence of chronic kidney disease (OR = 4.7, 95% CI (1.8; 12.5)). Among the laboratory parameters, these include HIV infection (OR = 12.9, 95% CI (2.3; 73.4)), the presence of anemia (OR = 2.1, 95% CI (1.0; 4.3)), high expression of Ki-67 (>75% positive tumor cells) (OR = 6.0, 95% CI (2.5; 14.5)), as well as the of non-GCB subtype of DLBCL (OR = 3.2, 95% CI (1.5; 6.9)).

The analysis of the distribution of patients into risk groups, according to the CNS-IPI, showed that in the group with secondary CNS involvement in

наблюдались также по частоте выявления 2 и более экстранодальных очагов опухолевого роста (51.4 против 19.3 %, $p < 0.001$), ВИЧ-инфекции (11.4 против 1.0 %, $p < 0.001$), неблагоприятных групп прогноза по МПИ (3–5 баллов) (85.7 против 61.9 %, $p = 0.007$), анемического синдрома (48.6 против 31.2 %, $p = 0.045$), повышения уровня СРБ (71.4 против 45.0 %, $p = 0.022$) (см. табл. 1 и 3).

При иммуногистохимическом исследовании субстрата ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС в 3.9 раза чаще ($p < 0.001$) определялась высокая пролиферативная активность и в 2.3 раза чаще опухоль ($p = 0.002$) относилась к подтипу nonGCB, в сравнении с системными ДВККЛ (см. табл. 3).

Таким образом, в анализируемой выборке к потенциальным факторам риска развития вовлечения ЦНС при системной ДВККЛ (см. табл. 1 и 3) можно отнести следующие клинические характеристики: возраст старше 60 лет (ОШ = 10.2, 95% ДИ (3.8; 27.3)), статус ECOG 2 и более (ОШ = 15.6, 95% ДИ (34.6; 52.7)), наличие 2 и более экстранодальных очагов опухоли (ОШ = 4.4, 95% ДИ (2.1; 9.4)), группы высокого и промежуточного/высокого риска согласно МПИ (ОШ = 3.7, 95% ДИ (1.4; 9.9)), наличие хронической патологии почек (ОШ = 4.7, 95% ДИ (1.8; 12.5)). Среди лабораторных параметров к таковым относятся инфицированность ВИЧ (ОШ = 12.9, 95% ДИ (2.3; 73.4)), наличие анемии (ОШ = 2.1, 95% ДИ (1.0; 4.3)), экспрессия Ki-67 в более чем 75 % опухолевых клеток (ОШ = 6.0, 95% ДИ (2.5; 14.5)), а также иммуногистохимический подтип ДВККЛ nonGCB (ОШ = 3.2, 95% ДИ (1.5; 6.9)).

Анализ распределения пациентов на группы прогноза согласно МПИ-ЦНС показал, что в группе больных с вторичным поражением ЦНС при ДВККЛ ни один из пациентов на момент диагностики заболевания не относился к группе низкого риска, тогда как 40 % имели средний и 60.0 % высокий риск, что значимо отличалось от данных группы системной ДВККЛ, а именно: к группе низкого риска относились 12.4 % ($p = 0.028$) больных, среднего – 52.0 % ($p = 0.191$) и высокого 35.6 % ($p = 0.007$) больных (см. табл. 1).

Сравнительный анализ ПЛЦНС и системной ДВККЛ без вовлечения ЦНС

Сравнительный анализ показал, что, как и при ДВККЛ со вторичным вовлечением ЦНС, среди пациентов с ПЛЦНС на момент диагностики заболевания в сравнении с больными

DLBCL, none of the patients at the time of diagnosis of the disease belonged to the low risk group, while 40% had an intermediate and 60.0% – high risk, which significantly differed from the data of the systemic DLBCL group, namely: 12.4% ($p = 0.028$) of patients belonged to the low risk group, 52.0% ($p = 0.191$) to the intermediate risk group, and 35.6% ($p = 0.007$) to the high risk group (see Table 1).

Comparative analysis of PCNSL and systemic DLBCL without CNS involvement

Comparative analysis showed that, as in DLBCL with secondary CNS involvement, among patients with PCNSL at the time of diagnosis of the disease, compared with patients with systemic DLBCL, there were significantly more subjects over 60 years (55.3% vs. 37.1%, $p = 0.023$), with III and IV stages of the disease (100% vs. 84.7%, $p = 0.005$), as well as ECOG performance status ≥ 2 (72.3% vs. 40.6%, $p < 0.001$).

In addition, attention was drawn to the fact, that in patients of this group, there was a more frequent history, along with chronic kidney disease (6.8 times, $p < 0.001$), of the following concomitant conditions: non-hematological malignant neoplasms (3.5 times, $p = 0.002$), diffuse and nodular goiter (by 5.1 times, $p < 0.001$), hypertension (by 2.2 times, $p < 0.001$) (see Table 1).

At the same time, in the systemic DLBCL group, along with a tendency to develop more severe anemia ($p = 0.092$), symptoms of tumor intoxication (68.8% vs. 19.0%, $p < 0.001$), thrombocytopenia (19.3% vs. 6.5%, $p = 0.037$), high biochemical activity of the process: acute phase reactions, such as an increase in erythrocyte sedimentation rate (ESR) (72.3 vs. 40.5%, $p < 0.001$) and CRP (45.0% vs. 25.0%, $p = 0.033$), hyperfibrinogenemia (50.5% vs. 23.1%, $p = 0.002$), as well as an increase in the reference values of such serological markers as lactate dehydrogenase (LDH) (60.9% vs. 30.0%, $p = 0.002$) and ALP (29.7% vs. 0%, $p < 0.001$) (see Table 3).

According to immunohistochemistry data, the PCNSL group showed a significant predominance of the non-GCB subtype of lymphoma (31.9%) and high expression of Ki-67 (65.7%) compared with systemic DLBCL (18.8%, $p = 0.049$ and 13.4%, respectively, $p < 0.001$).

Analysis of the effectiveness of therapy in DLBCL patients with CNS involvement

We analyzed data on the treatment and its effectiveness in 63 patients of the study group. It should be noted that the therapy was heterogeneous.

системной ДВККЛ значимо чаще встречались лица в возрасте старше 60 лет (55.3 против 37.1 %, $p = 0.023$), с III и IV стадиями заболевания (100 против 84.7 %, $p = 0.005$), а также статусом ECOG 2 и более (72.3 против 40.6 %, $p < 0.001$).

Кроме того, обращало на себя внимание более частое наличие в анамнезе у больных данной группы, помимо хронических болезней почек (в 6.8 раза, $p < 0.001$), следующей сопутствующей патологии: злокачественные новообразования не гематологической природы (в 3.5 раза, $p = 0.002$), диффузный узловой зоб (в 5.1 раза, $p < 0.001$), гипертоническая болезнь (в 2.2 раза, $p < 0.001$) (см. табл. 1).

Вместе с тем в группе системной ДВККЛ, наряду с тенденцией к развитию анемий более тяжелой степени ($p = 0.092$), статистически значимо чаще в сравнении с ПЛЦНС имели место симптомы опухолевой интоксикации (68.8 против 19.0 %, $p < 0.001$), тромбоцитопения (19.3 против 6.5 %, $p = 0.037$), высокая биохимическая активность процесса: острофазовые реакции в виде увеличения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (72.3 против 40.5 %, $p < 0.001$) и СРБ (45.0 против 25.0 %, $p = 0.033$), гиперфибриногенемии (50.5 против 23.1 %, $p = 0.002$), а также увеличения выше нормы уровня в сыворотке крови больных таких маркеров опухолевого процесса, как лактатдегидрогеназа (ЛДГ) (60.9 против 30.0 %, $p = 0.002$) и ЩФ (29.7 против 0 %, $p < 0.001$) (см. табл. 3).

По данным иммуногистохимического исследования при ПЛЦНС отмечалось значительное увеличение частоты выявления подтипа опухоли nonGCB (31.9 %) и высокой экспрессии Ki-67 (65.7 %) в сравнении с системной ДВККЛ (18.8 %, $p = 0.049$ и 13.4 % соответственно, $p < 0.001$).

Анализ эффективности терапии в выборке пациентов с ДВККЛ с поражением ЦНС

Нами были проанализированы данные о лечении и его эффективности у 63 пациентов группы исследования. Следует отметить, что терапия была гетерогенная.

Так, в выборке ПЛЦНС по схеме R-MPV (ритуксимаб, метотрексат, дакарбазин, винкристин) было пролечено 14 больных, в последующем 7 чел. получили дистанционную лучевую терапию на головной мозг, 1 пациенту выполнена аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток (аутоТСКК), еще 1 получил аутоТСКК с последующей дистанционной лучевой терапией. Всего у 9 пациентов

Thus, in the PCNSL group, 14 patients were treated with the R-MPV regimen (rituximab, methotrexate, dacarbazine, vincristine), followed by 7 patients received external beam radiation therapy of the brain, 1 patient underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT), another 1 patient received AHSCT followed by external beam radiation therapy. A total of 9 patients achieved clinical and hematological remission, however, in the future, 2 patients (1 did not receive the subsequent radiation therapy, and 1 had a dose reduction of methotrexate due to severe mucositis) had relapse that caused death, while the rest 7, including subjects who underwent transplantation, remain alive at the time of the analysis.

Of 8 patients who were treated with lomustine, 4 achieved remission. However, 3 patients subsequently died, 2 of them as a result of PCNSL relapse, and 1 due to prostate cancer.

Four patients who were treated with the R-MAT regimen (rituximab, high doses of methotrexate), as well as rituximab with temozolomide due to the presence of contraindications to polychemotherapy, died from the progression of the underlying disease.

Three more patients with PCNSL died from lymphoma progression due to the withdrawal of chemotherapy intolerance of its implementation.

In the DLBCL group with secondary CNS involvement, 5 patients received treatment with the R-MPV regimen (rituximab, methotrexate, dacarbazine, vincristine), and only 3 patients achieved short-term remission. All patients died.

Another 15 patients received treatment with the R-CHOP or R-CHOEP regimens (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone without or with etoposide, respectively) in combination with triple intrathecal therapy (dexamethasone, methotrexate, cytarabine). Five patients achieved remission, 2 of which are alive.

Four patients were treated with lomustine, remission was achieved in 2, but only 1 patient was alive by the time of the analysis. One patient treated with temozolomide died from progression of the underlying disease. Six people received high-dose methotrexate therapy, only 2 achieved sustained remission.

Three patients who received metronomic therapy died due to intolerance to therapy.

Thus, in the PCNSL group, remission was achieved in 13/29 (44.8%) patients, and the overall 2-year survival at the time of the analysis was 8/29 (27.6%). Treatment success rates in the DLBCL group with secondary CNS involvement were lower: the remission rate was 12/34 (35.3%, $p = 0.441$), and overall survival was 3/34 (8.8%, $p = 0.051$).

была достигнута клинико-гематологическая ремиссия, однако в дальнейшем у 2 чел. (1 не получал в последующем лучевую терапию, у 1 была редукция доз метотрексата из-за тяжелых мукозитов) развился рецидив, приведший к летальному исходу, тогда как остальные 7, включая больных, перенесших трансплантацию, остаются живы на момент проведения анализа.

Из 8 чел., получивших курсы с ломустином, у 4 достигнута ремиссия. Однако в последующем 3 чел. погибли, 2 из них в результате рецидива ПЛЦНС, а 1 – вследствие рака простаты.

Четверо пациентов, получавших терапию R-MAT (ритуксимаб, высокие дозы метотрексата), а также ритуксимабом с темозоломидом из-за наличия противопоказаний к полихимиотерапии, погибли от прогрессирования основного заболевания.

Еще 3 чел. с ПЛЦНС погибли от прогрессии лимфомы вследствие отказа от химиотерапевтического лечения или нетолерантности к его проведению.

В выборке ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС терапию по схеме R-MPV (ритуксимаб, метотрексат, дакарбазин, винкристин) получили 5 чел., непродолжительная ремиссия была достигнута лишь у 3 пациентов. Все больные погибли.

Еще 15 чел. получали курсы R-CHOP или R-CHOPR (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон без или с включением этопозида соответственно) в сочетании с тройной интратекальной терапией (дексаметазон, метотрексат, цитарабин). У 5 пациентов достигнута ремиссия, из которых 2 живы.

Курсы с ломустином получили 4 чел., ремиссия достигнута у 2, однако жив на момент проведения анализа лишь 1 пациент. Один пациент, получивший терапию с темозолом, умер от прогрессирования основного заболевания. Шесть человек получили терапию высокими дозами метотрексата, лишь у 2 достигнута стойкая ремиссия.

Умерли 3 пациента, получавшие метрону-ную терапию в силу нетолерантности к терапии.

Таким образом, в группе больных ПЛЦНС ремиссия была достигнута у 13/29 (44.8 %) пациентов, а общая 2-летняя выживаемость на момент проведения анализа составила 8/29 (27.6 %). Показатели эффективности лечения в группе ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС были ниже: частота ремиссий составила 12/34 (35.3 %, $p = 0.441$), а показатель общей выживаемости – 3/34 (8.8 %, $p = 0.051$).

DISCUSSION

This work performed is the first systematic domestic study of the frequency and clinical and laboratory characteristics of DLBCL patients with CNS involvement.

In the rituximab era, 4–5% of patients with systemic DLBCL have relapses in the CNS, and predicting the risk of CNS with DLBCL and selecting patients for aggressive prophylactic treatment remains challenging. The CNS-IPI can identify a high risk group with a recurrence rate of 10 to 12%. Despite the half of the events occur among patients with intermediate and even low risk according to the CNS-IPI [14], our study confirms the predictive value of this index. Thus, all patients with secondary CNS involvement in DLBCL belonged to the intermediate and high risk groups ($p = 0.007$).

In general, in the analyzed cohort, among the clinical characteristics of patients with systemic DLBCL at the time of diagnosis of the disease, the risk factors for secondary CNS involvement include the following parameters in descending order: ECOG performance status ≥ 2 (OR = 15.6, 95% CI (4.6; 52.7)), HIV infection (OR = 12.9, 95% CI (2.3; 73.4)), age over 60 years (OR = 10.2, 95% CI (3.8; 27.3)), history of chronic kidney disease (CKD) (OR = 4.7, 95% CI (1.8; 12.5)), as well as ≥ 2 extranodal sites (OR = 4.4, 95% CI (2.1; 9.4)).

In the studied cohort of patients, the development of secondary CNS involvement in DLBCL was observed only in patients with stages III–IV of the disease ($p = 0.013$), who in more than half of the cases had ≥ 2 extranodal sites ($p < 0.001$). All this indicates that tumor cells of lymphoma in case of secondary CNS involvement already at the time of lymphoma diagnosis have a great potential both for spreading by the lymphatic system and for dissemination to other tissues and organs.

Laboratory risk factors for secondary CNS involvement in DLBCL in the analyzed cohort included high Ki-67 expression ($>75\%$ positive tumor cells) (OR = 6.0, 95% CI (2.5; 14.5)), non-GCB subtype of lymphoma (OR = 3.2, 95% CI (1.5; 6.9)), as well as the presence of anemia (OR = 2.1, 95% CI (1.0; 4.3)). The latter indicates a greater proliferative potential of the tumor in comparison with cases of systemic DLBCL without CNS involvement.

In DLBCL and PCNSL with secondary CNS involvement, the manifestations of the disease had their own characteristics, which are summarized below.

In PCNSL, there were no cases with lesions of the spinal cord ($p = 0.008$) or cranial nerves (CN) ($p = 0.018$), and only a few patients had involvement

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная работа является первым системным отечественным исследованием частоты и клинико-лабораторной характеристики пациентов с ДВККЛ, имеющих вовлечение в опухолевый процесс ЦНС.

В эпоху применения ритуксимаба 4–5 % пациентов с системной ДВККЛ имеют рецидивы в ЦНС, при этом прогнозирование риска рецидива ДВККЛ в ЦНС и отбор пациентов для агрессивного профилактического лечения остается сложной задачей. С помощью МПИ-ЦНС можно определить группу повышенного риска с частотой рецидива от 10 до 12 %. Несмотря на то, что, по данным ряда авторов, половина событий происходит среди пациентов со средним и даже низким риском по ЦНС-МПИ [14], в нашем исследовании подтверждается прогностическая ценность данного индекса. Так, все пациенты с вторичным вовлечением ЦНС при ДВККЛ относились к группам среднего и высокого риска ($p = 0.007$).

В целом в анализируемой выборке среди клинических характеристик пациентов с системной ДВККЛ на момент диагностики заболевания к факторам риска вторичного поражения ЦНС можно отнести следующие параметры в порядке убывания значимости: статус ECOG 2 и более (ОШ = 15.6, 95% ДИ (4.6; 52.7)), инфицированность ВИЧ (ОШ = 12.9, 95% ДИ (2.3; 73.4)), возраст старше 60 лет (ОШ = 10.2, 95% ДИ (3.8; 27.3)), хроническая болезнь почек (ХБП) в анамнезе (ОШ = 4.7, 95% ДИ (1.8; 12.5)), а также наличие 2 и более экстранодальных очагов лимфомы (ОШ = 4.4, 95% ДИ (2.1; 9.4)).

В изучаемой когорте больных развитие вторичного вовлечения ЦНС при ДВККЛ наблюдалось лишь у пациентов с III–IV стадиями заболевания ($p = 0.013$), которые более чем в половине случаев имели 2 и более экстранодальных очага роста ($p < 0.001$). Все это свидетельствует о том, что опухолевые клетки лимфомы в случаях вторичного вовлечения ЦНС уже на момент диагностики лимфомы обладают большим потенциалом как к генерализации по лимфатической системе, так и к диссеминации по другим тканям и органам.

К лабораторным факторам риска вторичного вовлечения ЦНС при ДВККЛ в анализируемой выборке относились экспрессия Ki-67 в более чем 75 % опухолевых клеток (ОШ = 6.0, 95% ДИ (2.5; 14.5)), иммуногистохимический подтип опухоли nonGCB (ОШ = 3.2, 95% ДИ (1.5; 6.9)), а также наличие анемии (ОШ = 2.1, 95% ДИ (1.0; 4.3)).

of the meninges ($p < 0.001$), and always in combination with lesions of brain tissue, among which solitary sites predominated ($p = 0.020$).

In the analyzed cohort with DLBCL in PCNSL, predominantly fronto-parietal localization of tumor sites was found (93.6%, $p < 0.001$), which is consistent with the literature data [17]. Also, in this subgroup in comparison with secondary CNS involvement in DLBCL, data were obtained on a higher frequency of thalamic lesions (5.7 times, $p = 0.043$), which may be associated with a more strong blood supply to this region [17, 18].

In patients with secondary CNS involvement, 14.3% of patients had spinal cord lesions, and 11.4% of patients had cranial nerves lesions, solitary and multiple tumor sites in brain tissue occurred with almost the same frequency (31.4% and 34.3%, respectively), and in half of the cases there was involvement of the meninges, often as the isolated leptomeningeal forms (34.3%). According to the literature, since the inclusion of rituximab in the treatment regimens for systemic DLBCL, there has been a decrease in the incidence of meningeal involvement in secondary CNS lymphoma [4].

In the literature, there are indications of a lower incidence of compression of brain tissue in CNS lymphomas in comparison with non-hematopoietic CNS tumors [19]. According to the results of an MRI of the brain in PCNSL, more often than in a secondary involvement, the midline shift and perifocal edema of brain matter are described. This fact, along with a tendency towards a higher incidence of development in PCNSL, in comparison with the secondary CNS involvement in DLBCL, generalized seizures, dizziness, emotional and volitional and cognitive disorders, as well as paresis and palsy of extremities, along with speech disorders, may indicate a higher rate of tumor growth in PCNSL. This assumption is supported by the observation that, while in PCNSL, the two-thirds of patients (65.7%) had high expression of the cell proliferation marker, Ki-67 (>75% positive tumor cells), in secondary involvement, less than the half of patients (48.0%); and the average tumor volume in PCNSL 3.7 times exceeded that in secondary involvement ($p < 0.004$).

The lower frequency of verification of anemia, thrombocytopenia, increased levels of alkaline phosphatase, LDH, as well as acute phase reactions (hyperfibrinogenemia, elevated CRP and ESR) in PCNSL, in comparison with systemic DLBCL and DLBCL with secondary CNS involvement, can be explained by the location of tumor beyond the barrier.

Последнее свидетельствует о большем пролиферативном потенциале опухоли в сравнении со случаями системной ДВККЛ без вовлечения ЦНС.

Проявления заболевания при вторичном вовлечении ЦНС при ДВККЛ и ПЛЦНС имели свои особенности, которые суммированы ниже.

При ПЛЦНС не было выявлено случаев поражения спинного мозга ($p = 0.008$) или черепно-мозговых нервов (ЧМН) ($p = 0.018$), а вовлечение оболочек мозга имели лишь единичные больные ($p < 0.001$) и всегда в сочетании с поражением ткани мозга, среди которых преобладали солитарные очаги ($p = 0.020$).

В анализируемой выборке пациентов с ДВККЛ при ПЛЦНС была обнаружена преимущественно лобно-теменная локализация опухолевых очагов (93.6 %, $p < 0.001$), что согласуется с данными литературы [17]. Также получены сведения о большей частоте в данной подгруппе в сравнении с вторичным поражением ЦНС при ДВККЛ поражения таламуса (в 5.7 раза, $p = 0.043$), что может быть связано с более интенсивным кровоснабжением данной области [17, 18].

У больных с вторичным вовлечением ЦНС поражение спинного мозга имели 14.3 %, а ЧМН – 11.4 % пациентов, солитарные и множественные очаги опухоли в ткани мозга встречались с почти одинаковой частотой (31.4 и 34.3 % соответственно), а также в половине случаев имело место вовлечение оболочек, зачастую в виде изолированных лептоменингеальных форм (34.3 %). Согласно литературным данным, с момента включения ритуксимаба в программы терапии системной ДВККЛ наблюдается снижение частоты вовлечения оболочек мозга в случаях вторичного поражения ЦНС при лимфоме [4].

В литературе имеются указания о меньшей частоте компрессии мозга при лимфомах ЦНС в сравнении с не гемопозитическими опухолями ЦНС [19]. По результатам МРТ-исследования головного мозга при ПЛЦНС чаще, чем при вторичном поражении, описаны смещение срединных структур и перифокальный отек вещества головного мозга. Этот факт наряду с тенденцией к большей частоте развития при ПЛЦНС, в сравнении с вторичным вовлечением ЦНС при ДВККЛ, генерализованных судорог, головокружения, эмоционально-волевых и когнитивных нарушений, а также парезов и параличей конечностей, наряду с нарушениями речи, может свидетельствовать о большей скорости роста опухоли при ПЛЦНС. Данное предположение подкрепляется наблюдением, что если при ПЛЦНС высокую экспрессию маркера клеточной проли-

Patients with PCNSL, compared with both patients with systemic DLBCL and with secondary involvement, were more likely to have a history of other malignant neoplasms (3.5 times), diffuse and nodular goiter (5.1 times), hypertension (2.2 times) and chronic kidney disease (6.8 times), which is difficult to explain by the age factor. Thus, patients older than 60 years were the most numerous in the DLBCL group with secondary CNS involvement in comparison with the groups of patients with systemic DLBCL ($p < 0.001$) and PCNSL ($p = 0.004$). At the same time, there were no differences in the frequency of detection of comorbidities in the DLBCL group with secondary CNS involvement, and systemic DLBCL or PCNSL, with the exception of CKD.

The data obtained are explained by the fact that blood-brain barrier (BBB) permeability increases in various pathological processes (autoimmune, infectious, and paraneoplastic) [20]. And, first of all, this takes place in tumors [21]. Thus, with systemic DLBCL, all patients should have an increase in BBB permeability. Following processes of dissemination and growth of lymphoma in the CNS, apparently, are due to the peculiarities of biology, the properties of the malignant lymphocytes themselves.

For the development of PCNSL, apparently, a certain provocative factor is needed that temporarily or long-term disrupts the BBB, which may be the previous comorbidities. In addition to malignant neoplasms [21], the BBB permeability increasing is associated with arterial hypertension. One of the most important factors in this process is vascular remodeling and inflammatory reactions in hypertensive patients [22]. The development of BBB dysfunction was also shown in patients with CKD. Even at an early stage of CKD, oxidative stress and inflammation lead to vulnerability of the cerebral endothelium, which, in turn, compromises the BBB integrity and facilitates the entry of leukocytes and uremic toxins into the CNS [23]. It is also known that thyroid hormones are transported across the blood-brain barrier by means of special carrier proteins. They are vital for the development and normal functioning of the CNS [24], and patients with hypothyroidism have BBB dysfunction [25].

Due to the rarity of both PCNSL in the population (about 5% of all CNS tumors and 1–2% of lymphomas) and secondary CNS involvement in DLBCL, there are currently virtually no randomized trials for

ферации Ki-67 в более чем 75 % клеток имели две трети пациентов (65.7 %), то при вторичном поражении – менее половины больных (48.0 %), а средний объем опухоли при ПЛЦНС в 3.7 раза превосходил таковой при вторичном поражении ($p < 0.004$).

Меньшая частота верификации анемического синдрома, тромбоцитопении, повышения уровня ЩФ, ЛДГ, а также острофазовых реакций (гиперфибриногенемии, повышения уровня СРБ и СОЭ) при ПЛЦНС в сравнении с системной ДВККЛ и ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС может быть объяснена забарьерным расположением опухоли.

Пациенты с ПЛЦНС в сравнении как с первичными системной ДВККЛ, так и с вторичным поражением чаще имели в анамнезе другие злокачественные новообразования (в 3.5 раза), диффузный узловой зоб (в 5.1 раза), гипертоническую болезнь (в 2.2 раза) и хронические болезни почек (6.8 раза), что сложно объяснить возрастным фактором. Так, пациенты старше 60 лет были наиболее многочисленны в группе больных ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС в сравнении с группами пациентов с системной ДВККЛ ($p < 0.001$) и ПЛЦНС ($p = 0.004$). При этом различий по частоте выявления сопутствующей патологии в группе ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС и системной ДВККЛ или ПЛЦНС выявлено не было, за исключением ХБП.

Полученные данные объясняются тем, что проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при различных патологических процессах (аутоиммунных, инфекционных и паранеопластических) повышается [20]. И, в первую очередь, происходит это при опухолях [21]. Таким образом, при системной ДВККЛ повышение проницаемости ГЭБ должны иметь все пациенты. Дальнейшие же процессы диссеминации и опухолевого роста лимфомы в ЦНС, по-видимому, обусловлены особенностями биологии, свойствами самих злокачественных лимфоцитов.

Для развития же ПЛЦНС, по-видимому, необходим некий «провоцирующий фактор», временно или долгосрочно дезорганизующий ГЭБ, которым и могут стать предшествующие коморбидные состояния. Помимо злокачественных новообразований [21], проницаемость ГЭБ повышается на фоне артериальной гипертензии. Одним из наиболее важных факторов в этом процессе являются ремоделирование сосудистой стенки и воспалительные реакции у пациентов с

the treatment of these pathologies [1]. The consequence of this is the lack of standards of treatment. The analysis of therapy in the study group showed a low remission rate in both groups: 44.8% in PCNSL and 35.3% in secondary CNS involvement in DLBCL. At the same time, in terms of the overall survival rate, PCNSL seems to be a more favorable pathology ($p = 0.051$) compared to DLBCL with secondary CNS involvement, which is consistent with the literature data [1, 4].

CONCLUSION

We analyzed data on the incidence and clinical and laboratory characteristics of DLBCL patients with PCNSL and secondary CNS involvement.

The results obtained confirm the importance of the CNS-IPI as a tool in the work of a hematologist to determine the group of patients who need prevention of CNS relapse in DLBCL. The new data on a higher incidence of arterial hypertension, kidney and thyroid pathology in the group of patients with PCNSL compared with the groups of patients with systemic DLBCL can be explained by BBB dysfunction in these diseases, but require further study.

The results of treatment of patients with secondary CNS involvement currently remain extremely unsatisfactory, often due to the impossibility of intensifying therapy due to pretreatment, concomitant diseases and chemoresistance. The problem of seeking for new, less toxic and more effective treatment regimens for PCNSL remains relevant, especially for patients of older age groups.

Funding. The work was carried out within the framework of the budget topic under the State Assignment No. AAAA-A17-117112850280-2.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

гипертонической болезнью [22]. Показано развитие дисфункции ГЭБ и у пациентов с ХБП. Даже на ранней стадии ХБП оксидативный стресс и воспаление приводят к уязвимости эндотелия кровеносных сосудов мозга, что, в свою очередь, ставит под угрозу целостность ГЭБ и облегчает проникновение лейкоцитов и уремических токсинов в ЦНС [23]. Известно также, что гормоны щитовидной железы транспортируются через

гематоэнцефалический барьер посредством специальных белков-переносчиков. Они жизненно необходимы для развития и нормальной работы ЦНС [24], а дезорганизацию ГЭБ имеют пациенты с гипотиреозом [25].

По причине редкости как ПЛЦНС в популяции (около 5 % от всех опухолей ЦНС и 1–2 % от числа лимфом), так и случаев вторичного вовлечения ЦНС при ДВККЛ в настоящее время практически не проведено рандомизированного исследования по лечению данных патологий [1]. Следствием этого является отсутствие общепринятых стандартов лечения. Анализ терапии в группе исследования показал низкую частоту достижения ремиссии в обеих группах: 44.8 % при ПЛЦНС и 35.3 % при наличии вторичного поражения ЦНС при ДВККЛ. Вместе с тем в отношении общей выживаемости ПЛЦНС представляют собой, по-видимому, более благоприятную патологию ($p = 0.051$) по сравнению с ДВККЛ с вторичным вовлечением в опухолевый процесс ЦНС, что согласуется с данными литературы [1, 4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами проанализированы данные по частоте и клинико-лабораторной характеристике пациентов с ДВККЛ, имеющих ПЛЦНС и вторичное вовлечение в опухолевый процесс ЦНС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Комратова К.А., Абугова Ю.Г., Озеров С.С. и др. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы (клинический случай и обзор литературы) // Онкогематология. 2017;12(1):10-16. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16.
2. Haldorsen I.S., Espeland A., Larsson E.-M. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging // Am. J. Neuroradiol. 2011;32(6):984-992. DOI: 10.3174/ajnr.A2171.
3. Tamma R., Ingravalle G., Albano F. et al. STAT-3 RNA-scope determination in human diffuse large B-cell lymphoma // Transl. Oncol. 2019;12(3):545-549. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.12.008.
4. El-Galaly T.C., Villa D., Michaelsen T.Y. et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy // Eur. J. Cancer. 2017;75:195-203. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.029.
5. McMillan A., Ardeshtna K.M., Cwynarski K. et al. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in

Полученные результаты подтверждают значимость МПИ-ЦНС как инструмента в работе врача-гематолога для определения группы пациентов, нуждающихся в профилактике рецидива ДВККЛ в ЦНС. Полученные новые данные о более высокой частоте артериальной гипертензии, патологии почек и щитовидной железы в группе пациентов с ПЛЦНС по сравнению с группами пациентов с системной ДВККЛ могут быть объяснены дезорганизацией ГЭБ при данных заболеваниях, однако требуют дальнейшего изучения.

Результаты лечения пациентов с вторичным поражением ЦНС в настоящее время остаются крайне неудовлетворительными, зачастую из-за невозможности интенсификации терапии в силу предлеченности, сопутствующей соматической патологии и химиорезистентности. Актуальной остается также проблема поиска новых, менее токсичных и более эффективных курсов лечения ПЛЦНС, особенно для пациентов старших возрастных групп.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Komratova K.A., Abugova Yu.G., Ozerov S.S. et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system (case report and literature review). *Oncohematology*. 2017;12(1):10-16. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16. (In Russ.)
2. Haldorsen I.S., Espeland A., Larsson E.-M. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. *Am. J. Neuroradiol*. 2011;32(6):984-992. DOI: 10.3174/ajnr.A2171.
3. Tamma R., Ingravalle G., Albano F. et al. STAT-3 RNA-scope determination in human diffuse large B-cell lymphoma. *Transl. Oncol*. 2019;12(3):545-549. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.12.008.
4. El-Galaly T.C., Villa D., Michaelsen T.Y. et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur. J. Cancer*. 2017;75:195-203. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.029.
5. McMillan A., Ardeshtna K.M., Cwynarski K. et al. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol*. 2013;163(2):168-181. DOI: 10.1111/bjh.12509.

- Haematology // Br. J. Haematol. 2013;163(2):168-181. DOI: 10.1111/bjh.12509.
6. Wudhikarn K., Bunworasate U., Julamanee J. et al. Secondary central nervous system relapse in diffuse large B cell lymphoma in a resource limited country: result from the Thailand nationwide multi-institutional registry // Ann. Hematol. 2017;96(1):57-64. DOI: 10.1007/s00277-016-2848-y.
 7. Миненко С.В., Ларина Ю.В., Птушкин В.В. и др. Лечение лимфом центральной нервной системы – обзор литературы и собственные данные // Онкогематология. 2011;6(3):50-56.
 8. Магомедова А.У., Мисюрин А.Е., Мангасарова Я.К. и др. Вовлечение центральной нервной системы и целесообразность профилактики рецидива в центральную нервную систему у больных нодальной формой диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (неспецифицированной). Данные проспективного исследования // Терапевт. арх. 2019;91(7):35-40. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000323.
 9. Губкин А.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Первичные лимфопрлиферативные заболевания центральной нервной системы // Клини. онкогематология. 2008;1(4):323-332.
 10. Ильяев Н.П., Максаква О.А., Зайцев О.С. и др. Первичные лимфомы головного мозга. Психические нарушения после биопсии (описание случая) // Архив внутренней медицины. 2019;9(6):467-474. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-467-474.
 11. Angeli E., Nguyen T.T., Janin A., Bousquet G. How to make anticancer drugs cross the blood-brain barrier to treat brain metastases // Int. J. Mol. Sci. 2020;21(1):22. DOI: 10.3390/ijms21010022.
 12. Ma'koseh M., Tamimi F., Abufara A. et al. Impact of central nervous system international prognostic index on the treatment of diffuse large B cell lymphoma // Cureus. 2021;13(8):e16802. DOI: 10.7759/cureus.16802.
 13. Klanova M., Sehn L.H., Bence-Bruckler I. et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL // Blood. 2019;133(9):919-926. DOI: 10.1182/blood-2018-07-862862.
 14. Ollila T.A., Kurt H., Waroich J. et al. Genomic subtypes may predict the risk of central nervous system recurrence in diffuse large B-cell lymphoma // Blood. 2021;137(8):1120-1124. DOI: 10.1182/blood.2020007236.
 15. Grimm K.E., O'Malley D.P. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues // Ann. Diagn. Pathol. 2019; 38: 6-10. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2018.09.014.
 16. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C. et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray // Blood. 2004;103(1):275-282. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1545.
 17. Фурсова Л.А., Науменко Д.В. Таламические инфаркты в бассейне артерии Перчерон: клиника и диагностика // Междунар. неврол. журн. 2013;1(55): 25-33.
 6. Wudhikarn K., Bunworasate U., Julamanee J. et al. Secondary central nervous system relapse in diffuse large B cell lymphoma in a resource limited country: result from the Thailand nationwide multi-institutional registry. *Ann. Hematol.* 2017;96(1):57-64. DOI: 10.1007/s00277-016-2848-y.
 7. Minenko S.V., Larina Yu.V., Ptushkin V.V. et al. Treatment of central nervous system lymphoma – literature review and own experiences. *Oncohematology.* 2011;6(3):50-56. (In Russ.)
 8. Magomedova A.U., Misyurina A.E., Mangasarova J.K. et al. CNS involvement and the feasibility of intrathecal chemotherapy administration in patients with a nodal form of diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. Data of prospective study. *Therapeutic Archive.* 2019;91(7):35-40. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000323. (In Russ.)
 9. Gubkin A., Zvonkov E., Kremenetskaya A. et al. Primary central nervous system lymphomas. *Clinical Oncohematology.* 2008;1(4):323-332. (In Russ.)
 10. Ilyayev N.P., Maksakova O.A., Zaytsev O.S. et al. Primary cerebral lymphoma. Mental disorders after biopsy (case report). *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019;9(6):467-474. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-467-474. (In Russ.)
 11. Angeli E., Nguyen T.T., Janin A., Bousquet G. How to make anticancer drugs cross the blood-brain barrier to treat brain metastases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(1):22. DOI: 10.3390/ijms21010022.
 12. Ma'koseh M., Tamimi F., Abufara A. et al. Impact of central nervous system international prognostic index on the treatment of diffuse large B cell lymphoma. *Cureus.* 2021;13(8):e16802. DOI: 10.7759/cureus.16802.
 13. Klanova M., Sehn L.H., Bence-Bruckler I. et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood.* 2019;133(9):919-926. DOI: 10.1182/blood-2018-07-862862.
 14. Ollila T.A., Kurt H., Waroich J. et al. Genomic subtypes may predict the risk of central nervous system recurrence in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2021;137(8):1120-1124. DOI: 10.1182/blood.2020007236.
 15. Grimm K.E., O'Malley D.P. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Ann. Diagn. Pathol.* 2019; 38: 6-10. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2018.09.014.
 16. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C. et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275-282. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1545.
 17. Fursova L.A., Naumenko D.V. Thalamic infarcts in the system of artery of Percheron: clinical picture and diagnosis. *International Neurological Journal.* 2013;1(55): 25-33. (In Russ.)
 18. Babicheva L.G. Extranodal non-Hodgkin's lymphomas of the central nervous system, the testis and the pancreas. *Journal of Modern Oncology.* 2015;17(5):7-21. (In Russ.)

18. Бабичева Л.Г. Экстранодальные неходжкинские лимфомы центральной нервной системы, яичка и поджелудочной железы // Современная онкология. 2015;17(5):7-21.
19. Peñalver F.-J., Sancho J.-M., de la Fuente A. et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) // *Haematologica*. 2017;102(2):235-245. DOI: 10.3324/haematol.2016.149120.
20. Юдина Т.В., Новиков Ю.В. Изменение проницаемости гисто-гематических барьеров под влиянием химических факторов внешней среды // Гигиена и санитария. 1971;11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-pronitsaemosti-gisto-gematicheskikh-barierov-pod-vliyaniem-himicheskikh-faktorov-vneshney-sredy> (дата обращения: 07.09.2022).
21. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Павлов В.Н. и др. Наночастицы: новый подход в диагностике и терапии глиальных опухолей головного мозга // Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):66-74. DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-1-66-74.
22. Скворцова В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения // Системные гипертензии. 2005;2(2):3-10.
23. Ржевская О.Н., Моисеева А.Ю., Эсауленко А.Н., Пинчук А.В., Алиджанова Х.Г. Хроническая болезнь почек как фактор риска острого инсульта // Трансплантология. 2021;13(4):382-397.
24. Bernal J. The significance of thyroid hormone transporters in the brain // *Endocrinology*. 2005;146(4):1698-1700. DOI: 10.23873/2074-0506-2021-13-4-382-397.
25. Johanson C.E., Stopa E.G., McMillan P.N. The blood-cerebrospinal fluid barrier: structure and functional significance // *Methods Mol. Biol.* 2011;686:101-31.
19. Peñalver F.-J., Sancho J.-M., de la Fuente A. et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica*. 2017;102(2):235-245. DOI: 10.3324/haematol.2016.149120.
20. Yudina T.V., Novikov Yu.V. Changes in the permeability of histo-hematic barriers under the influence of chemical environmental factors. *Hygiene and Sanitation*. 1971;11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-pronitsaemosti-gisto-gematicheskikh-barierov-pod-vliyaniem-himicheskikh-faktorov-vneshney-sredy> (accessed 07.09.2022). (In Russ.)
21. Gareev I.F., Beylerli O.A., Pavlov V.N. et al. Nanoparticles: a new approach to the diagnosis and treatment of cerebral glial tumours. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):66-74. DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-1-66-74. (In Russ.)
22. Skvortsova V.I. Arterial hypertension and cerebrovascular disorders. *Systemic Hypertension*. 2005;2(2):3-10. (In Russ.)
23. Rzhetskaya O.N., Moiseeva A.Yu., Esaulenko A.N., Pinchuk A.V., Alidzhanova Kh.G. Chronic kidney disease as a risk factor for acute stroke. *The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(4):382-397. (In Russ.)
24. Bernal J. The significance of thyroid hormone transporters in the brain. *Endocrinology*. 2005;146(4):1698-1700. DOI: 10.23873/2074-0506-2021-13-4-382-397.
25. Johanson C.E., Stopa E.G., McMillan P.N. The blood-cerebrospinal fluid barrier: structure and functional significance. *Methods Mol. Biol.* 2011;686:101-31.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пospelova Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Воропаева Елена Николаевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Карпова Виктория Сергеевна – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6887-3172.

Нечунаева Ирина Николаевна – канд. мед. наук, заведующий гематологическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3157-9775.

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Elena N. Voropaeva – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Victoria S. Karpova – Postgraduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6887-3172.

Irina N. Nechunaeva – Cand. Sci. (Med.), Head, Hematology Department, City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3157-9775.

Dzhamil A. Rzaev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1209-8960.

Vyacheslav V. Stupak – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Research Department of Neurosurgery, Ya.L. Tsivyan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1065-1248.

Anton V. Kalinovskiy – Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon, Head, Neurosurgical Department No. 4, Federal Center for Neurosurgery, Novosibirsk, Russia.

Рзаев Джамиль Афетович – д-р мед. наук, профессор, главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1209-8960.

Ступак Вячеслав Владимирович – д-р мед. наук, профессор, начальник научно-исследовательского отделения нейрохирургии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-1065-1248.

Калиновский Антон Владимирович – канд. мед. наук, врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим отделением № 4 ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Ужакова Елена Кирилловна – врач-онколог нейрохирургического отделения № 4 ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Марченко Андрей Анатольевич – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

Elena K. Uzhakova – Oncologist, Neurosurgical Department No. 4, Federal Center for Neurosurgery, Novosibirsk, Russia.

Andrey A. Marchenko – Pathologist, Pathological Anatomical Department, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.



Нозологический и медико-экспертный анализ материнской смертности в Туркестанской области Республики Казахстан

Н.А. Жуманазаров¹, А.П. Надеев², Е.Н. Дарменов³

¹Международный казахско-турецкий университет им. Ходжи Ахмеда Ясави, г. Туркестан, Республика Казахстан

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия

³НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Введение. Уровень материнской смертности (МС) является непосредственным индикатором качества работы системы здравоохранения, прежде всего акушерско-гинекологической службы, и в то же время позволяет судить о социально-экономическом развитии страны или регионов.

Цель исследования: анализ основных причин МС и структуры дефектов в качестве оказания медицинской помощи населению Туркестанской области Республики Казахстан.

Материалы и методы. Исследование было выполнено в 2020 г. на материале 16 патологоанатомических вскрытий, проведенных на базе Туркестанского областного патологоанатомического бюро и лаборатории патоморфологии Клинико-диагностического центра Международного казахско-турецкого университета им. Ходжи Ахмеда Ясави (Республика Казахстан). Использовался комплекс современных методов исследования: патологоанатомический, медико-статистические и ретроспективный.

Результаты. Основными первоначальными причинами МС в Республике Казахстан в период 2015–2020 гг. явились экстрагенитальные заболевания, акушерские кровотечения, преэклампсия и эклампсия, септические инфекции и осложнения аборт. В структуре дефектов медицинской помощи преобладали дефекты лечения (47,2 %). В 31,5 % случаев имели место дефекты диагностики, в 23,6 % наблюдений отмечалось неполное обследование больных, в 7,9 % – неправильное или несвоевременное установление диагноза. Организационные дефекты при оказании медицинской помощи наблюдались в 6,3 % случаев. В 15,0 % случаев дефекты качества оказания медицинской помощи отсутствовали.

Заключение. Анализ выявленных дефектов качества оказания медицинской помощи позволит органам здравоохранения Казахстана улучшить качество оказания лечебно-профилактической помощи беременным женщинам.

Ключевые слова: материнская смертность, первоначальные причины смерти, дефекты оказания медицинской помощи, г. Туркестан.

Образец цитирования: Жуманазаров Н.А., Надеев А.П., Дарменов Е.Н. Нозологический и медико-экспертный анализ материнской смертности в Туркестанской области Республики Казахстан // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):133-144. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-133-144

Поступила в редакцию 12.10.2022
Прошла рецензирование 21.11.2022
Принята к публикации 09.12.2022

Автор, ответственный за переписку
Надеев Александр Петрович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Received 12.10.2022
Revised 21.11.2022
Accepted 09.12.2022

Corresponding author
Alexander P. Nadeev: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Nosological and medical analysis of maternal mortality in the Turkestan Region of the Republic of Kazakhstan

N.A. Zhumanazarov¹, A.P. Nadeev², E.N. Darmenov³

¹Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Republic of Kazakhstan

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Introduction. The maternal mortality (MM) rate is a direct indicator of the quality of the healthcare system, primarily the obstetric and gynecological services, and at the same time makes it possible to judge the socio-economic development of a country or regions.

Aim. An analysis of the main causes of MM and the structure of defects in the quality of medical care to the population of the Turkestan Region of the Republic of Kazakhstan.

Materials and methods. The study was carried out in 2020 based on the material of 16 autopsies performed at the Turkestan Regional Anatomic Pathology Bureau and the Laboratory of Pathomorphology of the Clinical Diagnostic Center of the Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University (Republic of Kazakhstan). A complex of modern research methods was used: pathoanatomic, medical-statistical and retrospective.

Results. The main primary causes of MM in the Republic of Kazakhstan in 2015–2020 were extragenital pathology, obstetric hemorrhage, preeclampsia and eclampsia, septic infections and complications of abortions. In the structure of medical care defects, those of treatment prevailed (47.2%). In 31.5% of cases, there were diagnostic defects, in 23.6% incomplete examination of patients was noted, in 7.9% – incorrect or untimely diagnosis. Organizational defects in the provision of medical care were observed in 6.3% of cases. In 15.0% of cases, there were no defects in the quality of medical care.

Conclusion. The analysis of the identified defects in the quality of medical care will allow the healthcare authorities of Kazakhstan to improve the quality of medical and preventive care for pregnant women.

Keywords: maternal mortality, primary causes of death, defects in the provision of medical care, city of Turkestan.

Citation example: Zhumanazarov N.A., Nadeev A.P., Darmenov E.N. Nosological and medical analysis of maternal mortality in the Turkestan Region of the Republic of Kazakhstan. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):133-144. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-133-144

ВВЕДЕНИЕ

Общие показатели рождаемости в Казахстане значительно снизились в 1990-е гг., достигнув минимума в 1999 г., когда число родившихся сократилось на 38.4 % по сравнению с 1991 г., а общий коэффициент рождаемости (на 1000 чел. населения) – на 32.1 %. В последующие годы число родившихся почти ежегодно увеличивалось, и в 2016 г. в стране родилось свыше 400 тыс. чел. (на 84.2 % больше, чем в 1999 г.). В 2018 г., однако, рождаемость, увеличившись, тем не менее не достигла уровня 2014–2016 гг. Величина общего коэффициента рождаемости достигла максимума в 2014 г. (23.1 ‰). В последующие годы она была несколько меньше, в 2017–2018 гг. – самой низкой за период с 2008 г. [1]. В этой связи актуальным является не только повышение рождаемости, но и снижение показателей материнской и младенческой смертности.

INTRODUCTION

Total fertility rates in Kazakhstan declined significantly in the 1990s, reaching a minimum in 1999, when the number of births decreased by 38.4% compared to 1991, and the total fertility rate (per mille) – by 32.1%. In subsequent years, the number of births increased almost annually, and in 2016 more than 400 thousand people were born in the country (84.2% more than in 1999). However, in 2018 the birth rate having increased, nevertheless did not reach the level of 2014–2016. The value of the total fertility rate gained its maximum in 2014 (23.1‰). In subsequent years it was slightly less, in 2017–2018 – the lowest since 2008 [1]. In this regard, it is relevant not only to increase birth rate, but also to reduce maternal and infant mortality rates.

Maternal mortality (MM) is the tip of the iceberg of maternal morbidity, and for every woman who dies, there are many other women who survive, but

Материнская смертность (МС) является вер-хушкой айсберга материнской заболеваемости, и на одну женщину, которая умирает, приходится множество других женщин, которые выживают, но часто остаются больными на всю оставшуюся жизнь [2]. Уровень МС является непосредственным индикатором качества работы системы национального здравоохранения и позволяет судить о социально-экономическом развитии страны или регионов [3, 4].

Оценка МС является сложной задачей из-за ограниченной доступности данных, и даже страны с хорошо функционирующей системой регистрации актов гражданского состояния и статистики естественного движения населения испытывают трудности из-за ошибок в диагностике и кодировании причин смерти в соответствии с классификацией, прежде всего МКБ-10, в выяснении причин материнской смертности.

Существующая система статистического учета и анализа первоначальных причин МС принимает во внимание лишь одну основную причину смерти (основное заболевание), даже при наличии очевидных множественных (конкурирующих или сочетанных) коморбидных состояний, нередко оказывающих существенное влияние на исход для женщины [5]. Выделение первоначальной причины смерти при МС представляет особую трудность в случаях осложненных беременности и родов, сопровождающихся сложным комплексом взаимосвязанных патологических состояний, каждое из которых влияет на механизм танатогенеза. Анализ структуры МС по единственной учитываемой причине (основному заболеванию) смерти недостаточен для решения клинических медицинских задач, поскольку доминирующие синдромы, определяющие лечебную тактику и исход беременности и родов, не всегда обусловлены одним первоначальным заболеванием, которое, в свою очередь, может быть не всегда достоверным, прежде всего, из-за возможной неверной кодировки и трактовки основной причины смерти, что наблюдается в 35–60 % случаев смерти [6].

Клинический анализ случаев МС и случаев, едва не завершившихся летальным исходом (near miss), должен быть основан на системном анализе, включающем подробное изучение медицинской документации, интервьюирование пациенток. Важным в этом аналитическом процессе является участие патологоанатома, так как квалифицированное патоморфологическое исследование послета и оперативного материала позволит уточнить или установить основной

often remain ill for the rest of their lives [2]. The level of MM is a direct indicator of the quality of the national healthcare system and allows us to judge the socio-economic development of a country or regions [3, 4].

MM estimation is challenging due to limited data availability. Countries with a well-functioning system of civil registration and statistics of natural migration are experiencing difficulties due to errors in the diagnosis and coding of causes of death in accordance with a classification, primarily ICD-10, for determining the causes of maternal mortality.

The existing statistics and analysis of primary causes of MM takes into account only one main cause of death (underlying disease), even in the presence of obvious multiple (concurrent or combined) comorbidities, which often have a significant impact on the outcome for a woman [5]. The identification of the primary cause of death in MM is particularly difficult in complicated pregnancy and childbirth, accompanied by a complex of interrelated pathologies, each of which affects the mechanism of thanatogenesis. The analysis of the structure of MM for the only considered cause (underlying disease) of death is insufficient to solve clinical medical problems. Since the dominant syndromes that determine the tactics of treatment and of pregnancy and childbirth outcome are not always due to one underlying disease, which may not always be reliable, primarily due to possible incorrect ICD coding and interpretation of the main cause of death, which is observed in 35–60% of deaths [6].

The clinical analysis of MM cases and near miss cases should be based on the systematic analysis, including a detailed study of medical records, interviewing patients. The participation of a pathologist is important in this analytical process, since a qualified pathomorphological study of the afterbirth and biological samples will allow to clarify or establish the principal diagnosis, to identify mistakes made [6, 7].

Recognizing the problem of coding errors in accordance with the ICD-10 system, Kazakhstan remains one of the countries that implement specialized surveillance systems and conduct confidential surveys for maternal deaths [7]. Such confidential surveys are designed to improve maternal health and the healthcare system as a whole and are conducted by collecting data, identifying deficiencies in the medical care and guidelines recommendations for its improvement. This approach involves identifying and investigating all cases of MM in women of reproductive age using a variety of data sources, including interviews with family members and health workers at the local level, as well as analysis of data on natural

нозологический диагноз, выявить допущенные ошибки [6, 7].

Признавая проблему ошибок в кодировании в соответствии с классификацией МКБ-10, Казахстан является одной из стран, которые внедряют специализированные системы эпиднадзора и проводят «конфиденциальные расследования» в отношении случаев материнской смерти [7]. Такие конфиденциальные опросы предназначены для улучшения охраны здоровья матерей и системы здравоохранения в целом и проводятся путем сбора данных, выявления недостатков в предоставляемой медицинской помощи и разработки рекомендаций по ее улучшению. Этот подход включает выявление и расследование причин всех случаев МС женщин репродуктивного возраста с использованием множества источников данных, включая интервью с членами семьи и работниками здравоохранения на местном уровне, а также анализ данных естественного движения населения, обследований домашних хозяйств, записей медицинских учреждений и записей о захоронениях [8–10]. Кроме того, результаты конфиденциальных опросов могут быть использованы для пересмотра и улучшения клинических руководств, а также для поддержки мероприятий, направленных на предотвращение материнских смертей [2, 11].

Большинство случаев МС являются предотвратимыми, поскольку необходимые медицинские вмешательства и реанимационные мероприятия при критических состояниях хорошо известны. Поэтому крайне важно увеличить доступность служб репродуктивного здоровья для женщин при беременности, во время родов и в послеродовой период [4, 10, 12], понимать структуру дефектов качества оказания медицинской помощи в случаях материнской смерти.

Структура дефектов оказания медицинской помощи включает дефекты амбулаторного звена и стационара, в каждом из которых выявляют дефекты организации службы, диагностики, преемственности и лечения. Структура дефектов в стационаре представлена дефектами сбора информации; постановки диагноза, лечения, маршрутизации, оформления документации. Дефекты амбулаторного этапа (женской консультации) представлены дефектами сбора информации (некачественным сбором анамнеза, недооценкой жалоб и факторов риска); диагностики (неполной или несвоевременной диагностикой экстрагенитальной и акушерской патологии; недооценкой тяжести состояния пациенток и объема кровопотери, неадекватным выявлением акушерских осложнений); лечения (назна-

migration, household surveys, medical and burial records [8–10]. In addition, the results of confidential surveys can be used to revise and improve clinical guidelines, as well as to support measures aimed at preventing maternal deaths [2, 11].

Most MM cases are preventable, since the necessary medical interventions and resuscitative measures for critical conditions are well known. Therefore, it is extremely important to increase the availability of reproductive health services for women during pregnancy, childbirth and in the postpartum [4, 10, 12], to understand the structure of defects in the quality of medical care in cases of maternal death.

The structure of defects in the provision of medical care includes defects of the outpatient unit and inpatient department, in each of them defects in the organization of the service, diagnosis, transitions of care and treatment are identified. The structure of defects at the hospital level is represented by defects in the collection of information, diagnosis, treatment, routing and documentation. Defects of the outpatient stage (Women's Health Clinics) are represented by defects in the collection of information (deficiencies in history taking, underestimation of complaints and risk factors); diagnosis (incomplete or untimely diagnosis of extragenital and obstetric pathology; underestimation of severity of a patient's state and the volume of blood loss, inadequate detection of obstetric complications); treatment (with prescribing not indicated medicines or in the absence of treatment), transition of care (lack of patients' referral for hospitalization, documentation maintenance) [6].

AIM OF THE RESEARCH

An analysis of the main causes of maternal mortality and the structure of defects in the quality of medical care for women of the Turkestan Region, Republic of Kazakhstan.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out in 2020 based on the material of 16 autopsies performed at the Turkestan Regional Anatomic Pathology Bureau and the Laboratory of Pathomorphology of the Clinical Diagnostic Center of the Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, the city of Turkestan. A complex of modern methods was used for the study: patho-anatomic, medical-statistical and retrospective. The analysis included general clinical information (age, basic vital signs, comorbidities), clinical, radiological and laboratory data, as well as patient data from electronic medical records. Samples of organ tissues were fixed in 10% neutral buffered formalin, under-

чением непоказанных препаратов либо отсутствием лечения), преимущества (отсутствием направления пациенток на госпитализацию, оформления документации) [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ основных причин материнской смертности и структуры дефектов в качестве оказания медицинской помощи женщинам Туркестанской области, Республики Казахстан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в 2020 г. на материале 16 патологоанатомических вскрытий, проведенных на базе Туркестанского областного патологоанатомического бюро и лаборатории патоморфологии Клинико-диагностического центра Международного казахско-турецкого университета им. Ходжи Ахмеда Ясави (г. Туркестан). Для исследования использован комплекс современных методов: патологоанатомический, медико-статистические и ретроспективный. В анализ включали общую клиническую информацию (возраст, основные показатели жизнедеятельности, коморбидные состояния), клинические, рентгенологические и лабораторные данные, а также данные пациентов из электронных медицинских карт. Образцы органов фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, подвергали стандартной обработке, заключали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–6 мкм изготавливали на микротоме Leica и окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическое исследование проводили на световом микроскопе Leica DM 1000 (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатель МС в Республике Казахстан в 2016 г. составил 13.7 на 100 тыс. живорожденных, в 2018 г. произошло 47 случаев материнской смерти, показатель МС – 13.3 на 100 тыс. живорожденных, за 2019 г. зарегистрировано 49 случаев материнской смерти. Однако в 2020 г. показатель МС составил 36.5 на 100 тыс. живорожденных, что превышает показатель аналогичного периода 2019 г. в 2.6 раза. По значению коэффициента МС Республика Казахстан находится на 42-м месте в мире. При этом имеются региональные особенности показателя МС: в Актюбинской области показатель МС в 2020 г. вырос почти в 13 раз, в Кызылординской области – в 9 раз, по сравнению с предыдущим годом [1]. Показатель МС в Туркестанской области за период 2015–2020 гг. уменьшился в 4.5 раза (рис. 1).

went standard processing, and were embedded in paraffin. Then 5–6 µm histological sections were made on a Leica microtome and stained with hematoxylin and eosin. Histological examination was performed on a Leica DM 1000 light microscope (Germany).

RESULTS AND DISCUSSION

The MM rate in the Republic of Kazakhstan in 2016 was 13.7 per 100 000 live births, 47 maternal deaths occurred in 2018, the MM rate was 13.3 per 100 000 live births, 49 maternal deaths were registered in 2019. However, in 2020, the MM rate was 36.5 per 100 000 live births, which exceeds the indicator of the same period in 2019 by 2.6 times. According to the value of the MM rate, the Republic of Kazakhstan is on the 42nd place in the world. At the same time, there are regional features of the MM rate: in the Aktobe Region, the MM rate in 2020 increased almost 13 times, in the Kyzylorda Region – 9 times, compared to the previous year [1]. The MM rate in the Turkestan Region decreased 4.5 times over the period 2015–2020 (Fig. 1).

In comparison with the data for the Republic of Kazakhstan, the MM rate in the Russian Federation has also been steadily decreasing over the past decade. In 1996, this MM index was 57.7 per 100 000 live births, in 2001 – 36.5, 2006 – 23.8, 2009 – 22.6, 2016 – 10.0; 2017 – 8.8, 2018 – 9.1, 2019 – 7.9 [13], which corresponds to and is even slightly lower than those in Europe and the USA [14, 15]. In the Novosibirsk Region, in the last decade, there has also been a distinct downward trend in the number and MM rate: the MM rate in 2012 was 4.99 per 100 000 live births, in 2015 – 3.3, 2016 – 15.6, 2017 – 4.27, 2018 – 12.2, 2019 – 6.6, in 2020 – 12.48 [16].

The nosological structure of MM has also undergone changes in the last decade, both in Russia and in the world. If earlier obstetric hemorrhage was in the first place among nosological causes of MM in Russia (24–25%), preeclampsia was in the second (20–25%), extragenital pathology (EGP) in the third (16–18%), septic complications were in the fourth (14–15%), but recently, the number of EGP has increased (52.7%) and become the primary cause of death; obstetric hemorrhage is in the second place (14.6%), while preeclampsia and eclampsia – in the third (8.5%) [4]. Thus, in 2012, in 97 (37.7%) of 252 deceased mothers, in 2013 in 87 (34.8%) of 244, in 2014 in 87 (37.5%) of 232, the extragenital pathology was diagnosed [3, 14, 17].

The main primary causes of maternal deaths in the Republic of Kazakhstan in 2015–2020 were EGP, obstetric hemorrhage, preeclampsia and

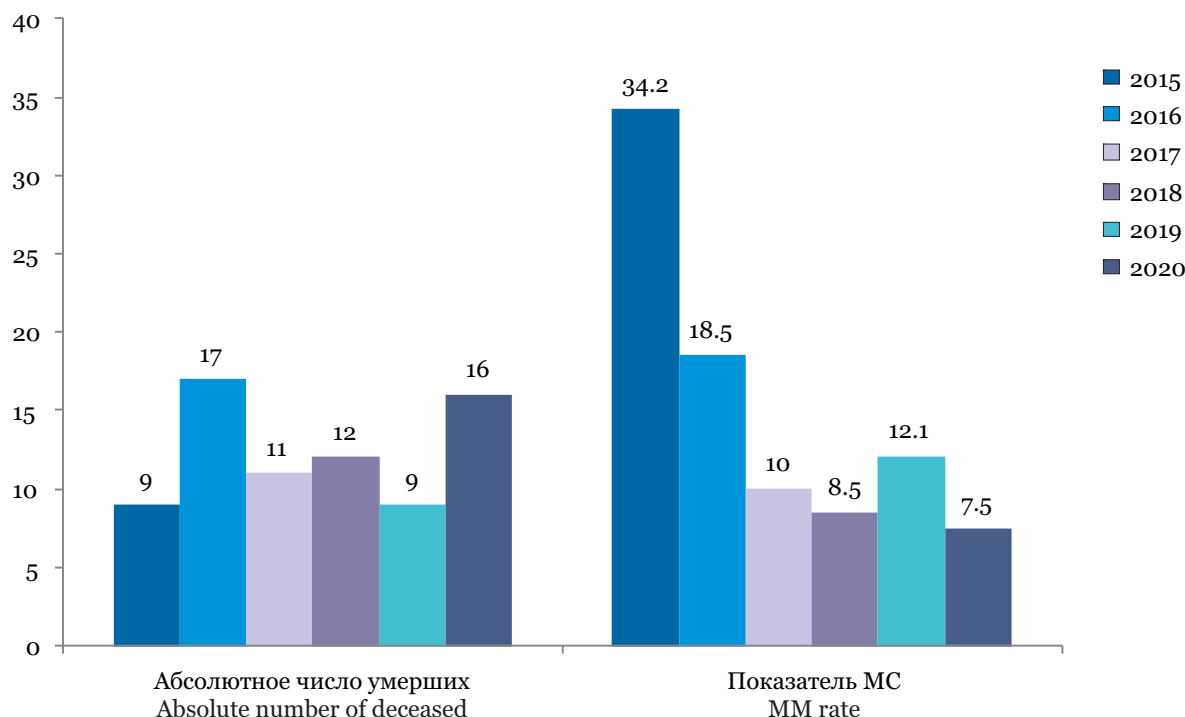


Рис. 1. Динамика показателя материнской смертности (МС) и абсолютного числа умерших женщин в Туркестанской области в 2015–2020 гг.

Fig. 1. The dynamics of the maternal mortality (MM) rate and the absolute number of women died in Turkestan Region in 2015–2020

В сравнении с данными по Республике Казахстан показатель МС в Российской Федерации в последнее десятилетие также неуклонно снижается. Так, в 1996 г. этот показатель составил 57.7 на 100 тыс. живорожденных, в 2001 г. – 36.5, 2006 г. – 23.8, 2009 г. – 22.6, 2016 г. – 10.0, 2017 г. – 8.8, 2018 г. – 9.1, в 2019 г. – 7.9 [13], что соответствует и даже несколько ниже аналогичного показателя в странах Европы и США [14, 15]. В Новосибирской области в последнее десятилетие также отмечается отчетливая тенденция уменьшения количества и показателя МС: коэффициент МС в 2012 г. составил 4.99 на 100 тыс. живорожденных, в 2015 г. – 3.3, 2016 г. – 15.6, 2017 г. – 4.27, 2018 г. – 12.2, 2019 г. – 6.6, в 2020 г. – 12.48 [16].

Нозологическая структура МС в последнее десятилетие также претерпела изменения, как в России, так и в мире. Если ранее среди нозологических причин в России на первом месте были акушерские кровотечения (24–25 %), на втором – преэклампсия (20–25 %), на третьем – экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ) (16–18 %), на четвертом – септические осложнения (14–15 %), то в последнее время выросло количество ЭГЗ (52.7 %) как первоначальной причины смерти, на втором месте – акушерские кровотечения

eclampsia, septic infections and complications of abortions (Fig. 2). During the coronavirus pandemic (2020), some of the “excess” deaths from EGP are not only associated with an infectious disease, but also caused by quarantine measures and their consequences. This has led to the overload of healthcare facilities and late seeking medical care in pregnant women, which is probably responsible for the increase in the MM rate in the Republic of Kazakhstan in 2020.

According to the conducted expert investigation of maternal deaths in 2020, 95% of women were registered for pregnancy, of which 85% were registered for pregnancy up to 12 weeks. Of all cases with a fatal outcome, 8 women (50%) had severe EGPs, which are absolute contraindications to pregnancy.

The structure of defects in medical care was dominated by defects in treatment, which accounted for almost half (47.2%) of the total number of expert investigations conducted. In a third of cases (31.5%) there were diagnostic defects, while in 23.6% of them, there was an incomplete examination of patients, in 7.9% – incorrect or untimely diagnosis. Organizational defects in the provision of medical care were observed in 6.3% of cases. It should be noted that in 15.0% of cases, there were no defects in the provided medical care.

(14.6 %), на третьем – преэклампсия и эклампсия (8.5 %) [4]. Так, в 2012 г. из 252 умерших матерей у 97 (37.7 %), в 2013 г. – из 244 у 87 (34.8 %), в 2014 г. – из 232 у 87 (37.5 %) диагностированы ЭГЗ [3, 14, 17].

Основными первоначальными причинами материнских смертей в Республике Казахстан в период 2015–2020 гг. были ЭГЗ, акушерские кровотечения, преэклампсия и эклампсия, септические инфекции и осложнения аборт (рис. 2). В период пандемии коронавирусной инфекции (2020 г.) часть «избыточных» смертей от ЭГЗ связана не только с инфекционным заболеванием, но и вызвана карантинными мероприятиями и их последствиями, что привело к перегруженности учреждений здравоохранения и поздним обращениям беременных женщин за медицинской помощью, чем, вероятно, обусловлено увеличение показателя МС в Республике Казахстан в 2020 г.

Согласно проведенной экспертизе случаев материнской смерти в 2020 г. 95 % женщин состояли на учете по беременности, из них 85 % встали на учет по беременности до 12 нед. Из всех случаев с летальным исходом 8 женщин (50 %)

Despite the structuring of defects, in most cases they occurred in combination: the incompleteness of the examination led to incorrect or untimely diagnosis and, consequently, to an inadequate or delayed treatment. Among the treatment defects, we have noted, for example, such iatrogenies as injuries to the urinary tract and the retaining of a gauze swab during surgery, the ileum wall injury during suprapubic cystostomy, delayed craniotomy for subdural hematoma removal, prescribing of inadequate doses of drugs, lack of insulin therapy in patients with diabetes mellitus, etc.

Here is a clinical example of a fatal outcome in a 32-year-old woman with a strong premorbidity.

Clinical data. Complaints at admission: according to the woman, she suffers from pressing, stitching pains in the heart, lasting for more than 1 h, appearing at rest, accompanied by cold sweat, air hunger, palpitations; besides, she complains of fatigue, headaches, dizziness, fever up to 40°C, nausea, repeated vomiting. According to the patient, she is ill for 5 days, the disease started with nausea, vomiting several times a day. The patient was under regular local medical check-up for the 9th pregnancy of 15–16 weeks, gravidity/parity being 9/16. She was

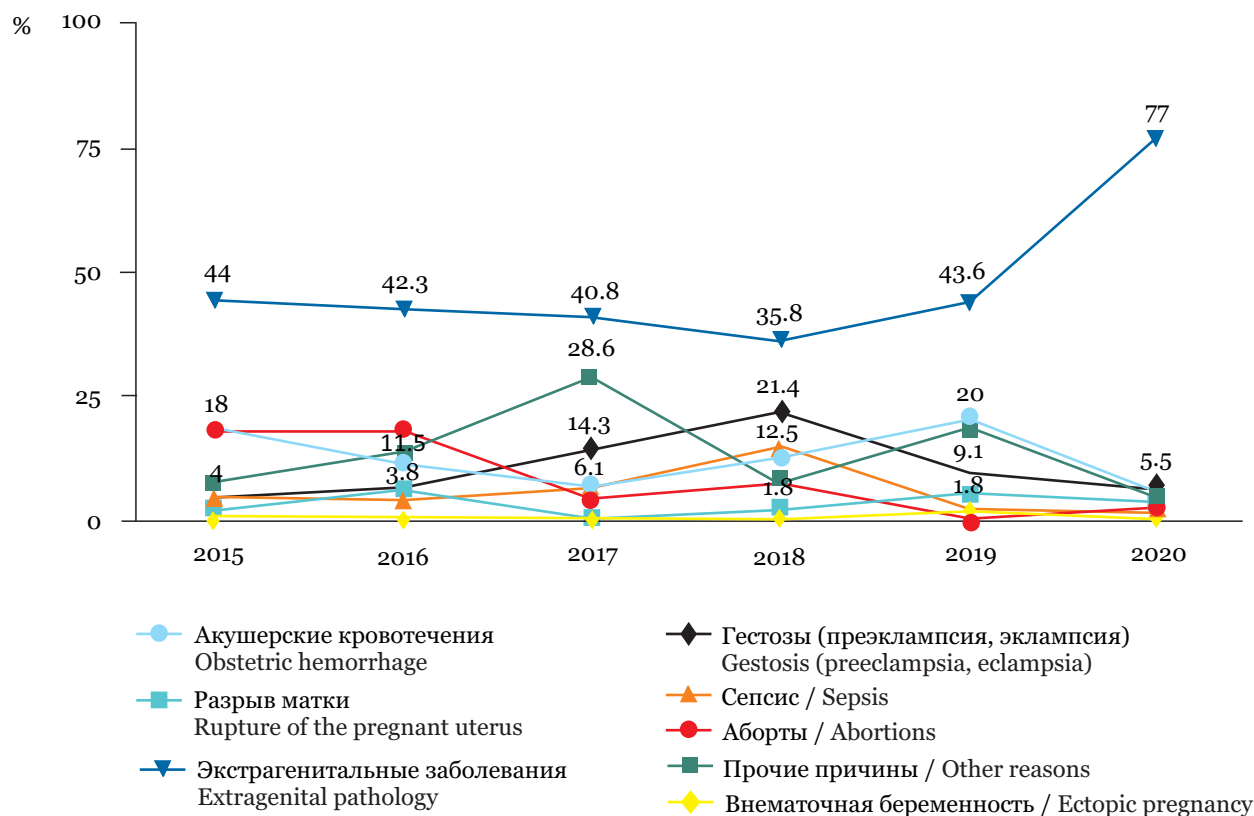


Рис. 2. Новозологическая структура материнской смертности по первоначальным причинам смерти в Республике Казахстан (%)

Fig. 2. The nosological structure of maternal mortality by the primary causes of death in the Republic of Kazakhstan (%)

имели тяжелые ЭГЗ, которые являются абсолютными противопоказаниями к вынашиванию беременности.

В структуре дефектов медицинской помощи преобладали дефекты лечения, которые составили почти половину (47.2 %) случаев от общего числа проведенных экспертиз. В трети случаев (31.5 %) имели место дефекты диагностики, при этом в 23.6 % наблюдений отмечалось неполное обследование больных, в 7.9 % – неправильное или несвоевременное установление диагноза. Организационные дефекты при оказании медицинской помощи наблюдали в 6.3 % случаев. Следует отметить, что в 15.0 % случаев дефекты оказания медицинской помощи отсутствовали.

Несмотря на структурирование дефектов, в большинстве случаев они встречались сочетанно: неполнота обследования вела к неправильному или несвоевременному установлению диагноза и, следовательно, к неадекватному или запоздалому лечению. В числе дефектов лечения можно отметить, например, такие ятрогенные состояния, как повреждение органов мочевой системы и оставление марлевого тампона во время операции, повреждение стенки подвздошной кишки при эпицистостомии, запоздалое проведение трепанации черепа для удаления субдуральной гематомы, назначение неадекватных доз лекарственных препаратов, отсутствие терапии инсулином у больных с сахарным диабетом и др.

Приводим клинический пример летального исхода у женщины 32 лет с отягощенным преморбидным фоном.

Клинические данные. Жалобы при поступлении: со слов женщины – на давящие, колющие боли в области сердца, продолжительность боли более 1 ч, возникают в покое, сопровождаются холодным потом, чувством нехватки воздуха, сердцебиением, а также на общую слабость, головные боли, головокружение, повышение температуры до 40 °С, тошноту, неоднократную рвоту. Со слов пациентки – болеет в течение 5 дней, когда стала отмечать тошноту, рвоту несколько раз в день. На диспансерном учете стоит по месту жительства по поводу 9-й беременности 15–16 нед, из 9 беременностей – 6 родов. Лечилась самостоятельно: принимала парацетамол. Вызвала вечером скорую медицинскую помощь, госпитализирована в государственную инфекционную больницу. В связи с сохраняющимися

self-medicating with paracetamol. In the evening, she called an ambulance, was taken to the State Infectious Hospital. Due to persistent headaches, nausea, vomiting twice a day, facial numbness, she was transferred to the Intensive Care Unit. According to echocardiography: anteroapical ST-segment elevation. A cardiologist has been called. After an emergency consultation, the diagnosis was made: acute coronary syndrome with ST-segment elevation, after which the patient was transferred to the Cardiosurgical Clinic, LLP. Considering the severity of the state, she was admitted to the Intensive Care Unit.

Based on the patient's complaints, medical records, as well as physical examination, a clinical diagnosis was made. The principal diagnosis was: Coronary artery disease. Acute myocardial infarction. Type 2. Complications: Acute left heart failure. Cardiogenic shock. Killip class IV.

Then, based on clinical data, the results of laboratory and clinical examination, as well as autopsy, the pathoanatomic diagnosis was made. Principal diagnosis: B33.8 Systemic enterovirus infection (chromatographic immunoassay by CerTest Biotec, S.L. – positive result): interstitial lympho-histiocytic hepatitis (liver weight – 2224 g (normal – 1600 g)) with proliferation of bile duct cells; myocarditis; giant cell pneumonia with 15 weeks gestation. Complications: Intrauterine fetal death. Pulmonary edema. Hemorrhage syndrome: petechial and diapedetic hemorrhages in the epicardium, kidneys, stomach, myocardium, lungs, liver, pleura, adrenal glands. Pronounced hyperplasia of the spleen follicles. Concomitant diseases: Chronic pyelonephritis. Chronic bronchitis. Small-focal pneumosclerosis. Small-focal perivascular nephrosclerosis. Pancreatic sclerosis. Sclerotic changes in the ovaries and fallopian tubes.

The immediate cause of death of the pregnant woman was acute hepatorenal failure due to the underlying disease with manifestations of hemorrhagic syndrome, in association with imperfect histogenesis of several internal organs and obesity.

Thus, the analysis of the fatal case showed that an incorrect assessment of clinical data, the results of laboratory and clinical examination led to the wrong clinical diagnosis, which entailed an incorrectly prescribed treatment. In that way, in the cited clinical observation, we find a discrepancy between the clinical and pathoanatomic diagnosis.

The results of our study demonstrate that the major defects in the quality of medical care in cases of maternal death are treatment defects (47.2%), fol-

головными болями, тошнотой, рвотой 2 раза в сутки, онемением лица переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. По данным эхокардиографии: подъем сегмента ST по передне-перегородочной стенке левого желудочка. Вызван кардиолог. После экстренного консилиума сформулирован диагноз: «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST», после чего пациентка была перенаправлена в ТОО «Кардиохирургическая клиника». Учитывая тяжесть состояния, госпитализирована в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

На основании жалоб больной, данных анамнеза, а также объективного осмотра поставлен клинический диагноз: Основное заболевание: Ишемическая болезнь сердца. Первичный циркулярный инфаркт миокарда, острая стадия. Тип 2. Осложнения: Острая левожелудочковая недостаточность. Кардиогенный шок. Killip IV.

На основании клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных, а также макро- и микроскопических исследований внутренних органов сформулирован патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: В33.8 Генерализованная энтеровирусная инфекция (CER-test (иммунохроматографический анализ) – положительная реакция на энтеровирус (кровь)): интерстициальный лимфо-гистиоцитарный гепатит (масса печени – 2224 г (в норме – 1600 г)) с пролиферацией клеток желчных протоков; продуктивный миокардит; пневмония с гигантоклеточным метаморфозом при сроке беременности 15 нед. Осложнения: Антенатальная гибель плода. Отек легких. Геморрагический синдром: мелкоточечные и диapedезные кровоизлияния в эпикарде, почках, желудке, миокарде, легких, печени, плевре, надпочечниках. Выраженная гиперплазия фолликулов селезенки. Сопутствующие заболевания: Хронический пиелонефрит. Хронический бронхит. Мелкофокусный пневмосклероз. Мелкоочаговый периваскулярный нефросклероз. Мелкоочаговый панкреосклероз. Склеротические изменения яичников и маточных труб.

Непосредственной причиной смерти беременной женщины явилась острая печеночно-почечная недостаточность вследствие основного заболевания с проявлениями геморрагического синдрома на фоне несовершенного гистогенеза нескольких внутренних органов и ожирения.

lowed by diagnostic defects (31.5%) and organizational defects (15.0%). According to the literature, more than 70% of maternal deaths are preventable, and are associated with diagnostic defects; in particular, with the lack of unified protocols for the management of patients with obstetric and extragenital pathology; the lack of specialized centers, a shortage of hospital beds; insufficient awareness of physicians of other specialties, especially general practitioners and emergency physicians, about the peculiarities of pregnancy failure [18].

In the study by V.F. Bezhenar et al. (2018), it was shown that most of the defects were committed in a hospital where treatment defects prevailed, as in our study. Based on the analysis of 50 forensic medical examinations, the structure of defects in the provision of medical care is analyzed. Thus, the structure of defects at the hospital level is represented by defects in data collection (31.5%), diagnosis (8.5%), treatment (47.8%), transition of care (7.7%), documentation maintenance (4.5%). The defects of the outpatient stage were mainly associated with data collection (49.2%): poor history taking, underestimation of complaints and risk factors; incomplete or untimely diagnosis of extragenital and obstetric pathology; lack of thrombophilia testing, consultation with a hematologist; underestimation of the severity of the patients' state and the volume of blood loss. The diagnostic defects consisted of inadequate detection of obstetric complications – 16.4%. The treatment defects (12.0%) included the prescription of non-indicated drugs or absence of treatment; defects of transition of care (12.0%) – in the lack of referral of patients to hospitals [6].

The analysis of MM cases provides information to identify the main problems, the solution of which will help to avoid maternal deaths; to determine what can be done from a practical point of view, to identify key areas requiring intervention by health authorities; and to develop guidelines necessary to improve clinical outcomes.

CONCLUSION

The performed research allows us to draw the following conclusions:

1. The main primary causes of maternal deaths in the Republic of Kazakhstan in 2015–2020 were extragenital pathology, obstetric hemorrhage, pre-eclampsia and eclampsia, septic infections and complications of abortions.

2. The structure of defects in medical care was dominated by treatment defects (47.2%), diagnostic defects (31.5%), of which 23.6% of cases showed

Таким образом, анализ летального случая показал, что неверная оценка клинических данных, результатов лабораторно-инструментальных исследований привела к неправильно поставленному клиническому диагнозу, что повлекло за собой неправильно назначенное лечение. Таким образом, в данном клиническом наблюдении имеет место расхождение клинического и патологоанатомического диагноза.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что ведущими дефектами в качестве оказания медицинской помощи в случаях материнской смерти являются дефекты лечения (47.2 %), затем дефекты диагностики (31.5 %) и организационные дефекты (15.0 %). По данным литературы более 70 % материнских смертей являются предотвратимыми и связаны с дефектами диагностики; в частности, с отсутствием единых протоколов ведения пациенток с акушерской и экстрагенитальной патологией; отсутствием специализированных центров, дефицитом коек; недостаточной информированностью врачей других специальностей, особенно участковых терапевтов и врачей скорой помощи, об особенностях патологии беременности [18].

В исследовании В.Ф. Беженарь и др. (2018) показано, что большинство дефектов было допущено в стационаре, где преобладали дефекты лечения, как и в нашем исследовании. На основании анализа 50 комиссионных судебно-медицинских экспертиз проанализирована структура дефектов оказания медицинской помощи. Так, структура дефектов в стационаре представлена дефектами сбора информации (31.5 %), постановки диагноза (8.5 %), лечения (47.8 %), маршрутизации (7.7 %), оформления документации (4.5 %). Дефекты амбулаторного этапа были связаны в основном со сбором информации (49.2 %): некачественным сбором анамнеза, недооценкой жалоб и факторов риска; неполной или несвоевременной диагностикой экстрагенитальной и акушерской патологии; отсутствием обследования на тромбофилию, консультации гематологом; недооценкой тяжести состояния пациенток и объема кровопотери. Дефекты диагностики заключались в неадекватном выявлении акушерских осложнений – 16.4 %. Дефекты лечения (12.0 %) состояли в назначении непоказанных препаратов либо в отсутствии лечения, дефекты преемственности (12.0 %) – в отсутствии направления пациенток на госпитализацию [6].

incomplete examination of patients, incorrect or untimely diagnosis – in 7.9% of cases. Organizational defects in the provision of medical care were observed in 6.3% of cases. In 15.0% of cases no defects in the provision of medical care were found.

3. The analysis of the identified defects in the quality of medical care will allow the health authorities of Kazakhstan to improve the quality of medical and preventive care for pregnant women.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Анализ случаев МС дает информацию, позволяющую выявить основные проблемы, решение которых поможет избежать случаев материнской смерти; определить, что можно сделать с практической точки зрения, выявить ключевые области, требующие вмешательства со стороны руководящих органов здравоохранения, а также разработать руководства, необходимые для улучшения клинических результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Основными первоначальными причинами материнских смертей в Республике Казахстан в период 2015–2020 гг. явились экстрагенитальные заболевания, акушерские кровотечения, преэклампсия и эклампсия, септические инфекции и осложнения аборт.

2. В структуре дефектов медицинской помощи преобладали дефекты лечения (47.2 %), дефекты диагностики (31.5 %), из которых в 23.6 % наблюдений отмечалось неполное обследование больных, неправильное или несвоевременное установление диагноза – в 7.9 % случаев. Организационные дефекты при оказании медицинской помощи наблюдались в 6.3 % случаев. В 15.0 % случаев дефекты оказания медицинской помощи отсутствовали.

3. Анализ выявленных дефектов качества оказания медицинской помощи позволит органам здравоохранения Казахстана повысить качественные показатели лечебно-профилактической помощи беременным женщинам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Послание Главы государства Касым-Жомарт Токаева народу Казахстана. 1 сентября 2020 г. Акorda. Нурсултан. 2020 г. URL: https://www.akorda.kz/ru/addresses/addresses_of_president/poslanie-glavy-gosudarstva-kasym-zhomarta-tokaeva-narodu-kazahstana-1-sentyabrya-2020-g (дата обращения: 10.10.2022).
2. Maternal Mortality in 1995: Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA. World Health Organization, 2001. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66837/1/WHO_RHR_01.9.pdf (дата обращения: 10.10.2022).
3. Милованов А.П., Добряков А.В. Возрастающее значение экстрагенитальной патологии в структуре материнской смертности в России // Архив патологии. 2018;(2):3-6. DOI: 10.17116/patol20188023-6.
4. Шувалова М.П., Фролова О.Г., Гребенник Т.К., Ратушняк С.С., Гусева Е.В. Экстрагенитальные заболевания как причина материнской смертности // Акушерство и гинекология. 2015;1:104-110.
5. Бушмелева Н.Н. Дефекты оказания медицинской помощи в случаях материнской смерти на уровне региона // Социальные аспекты здоровья населения. 2014;3(37):3.
6. Беженарь В.Ф., Добровольская И.А., Левина Т.А. Исследование тяжелых материнских исходов по материалам судебно-медицинских экспертиз // РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):18-24.
7. World Health Organization. Maternal health. URL: <http://www.who.int/gho/maternalhealth/en/> (дата обращения: 10.10.2022).
8. Alkema L., Chou D., Hogan D. et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group // Lancet. 2016;387(10017):462-474. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00838-7.
9. Knight M., Nair M., Brocklehurst P. et al., MBRRACE-UK collaboration. Examining the impact of introducing ICD-MM on observed trends in maternal mortality rates in the UK 2003–13 // BMC Pregnancy Childbirth. 2016;16(1):178. DOI: 10.1186/s12884-016-0959-z.
10. Alves M.M.R., Alves S.V., Antunes M.B.de C., dos Santos D.L.P. External causes and maternal mortality: proposal for classification // Rev. Saude Publica. 2013;47(2):283-291. DOI: 10.1590/S0034-8910.2013047003642.
11. Conde-Agudelo A., Belizán J.M., Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004;192:342-349. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.10.593.
12. Надеев А.П., Жукова В.А., Травин М.А., Мозолева С.П. Патология печени и материнская смертность // Архив патологии. 2018;(2):43-47. DOI: 10.17116/patol201880243-47.
13. Ozimek J.A., Kilpatrick S.J.. Maternal mortality in the twenty-first century // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2018;45(2):175-186. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.01.004.

REFERENCES

1. President of Kazakhstan Kassym-Jomart Tokayev's StateofNationAddress.September1.2020.(2020)URL: https://www.akorda.kz/ru/addresses/addresses_of_president/poslanie-glavy-gosudarstva-kasym-zhomarta-tokaeva-narodu-kazahstana-1-sentyabrya-2020-g (accessed 10.10.2022).
2. Maternal Mortality in 1995: Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA. World Health Organization. (2001). URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66837/1/WHO_RHR_01.9.pdf (accessed 10.10.2022).
3. Milovanov A.P., Dobryakov A.V. The increasing importance of extragenital pathology in the structure of maternal mortality in Russia. *Archiv Pathologii*. 2018;(2):3-6. DOI: 10.17116/patol20188023-6. (In Russ.)
4. Shuvalova M.P., Frolova O.G., Grebennik T.K., Ratushnyak S.S., Guseva E.V. Extragenital diseases as a cause of maternal death. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;1:104-110. (In Russ.)
5. Bushmeleva N.N. Defects in medical care delivery in cases of maternal death at the regional level. *Social Aspects of Population Health*. 2014;3(37):3. (In Russ.)
6. Bezhenar V.F., Dobrovolskaya I.A., Levina T.A. Investigation of severe maternal outcomes based on forensic medical examination. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(1):18-24. (In Russ.)
7. World Health Organization. Maternal health. URL: <http://www.who.int/gho/maternalhealth/en/> (accessed 10.10.2022).
8. Alkema L., Chou D., Hogan D. et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet*. 2016;387(10017):462-474. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00838-7.
9. Knight M., Nair M., Brocklehurst P. et al., MBRRACE-UK collaboration. Examining the impact of introducing ICD-MM on observed trends in maternal mortality rates in the UK 2003–13. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):178. DOI: 10.1186/s12884-016-0959-z.
10. Alves M.M.R., Alves S.V., Antunes M.B.de C., dos Santos D.L.P. External causes and maternal mortality: proposal for classification. *Rev. Saude Publica*. 2013;47(2):283-291. DOI: 10.1590/S0034-8910.2013047003642.
11. Conde-Agudelo A., Belizán J.M., Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2004;192:342-349. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.10.593.
12. Nadeev A.P., Zhukova V.A., Travin M.A., Mozoleva S.P. Liver disease and maternal mortality. *Pathology Archive*. 2018;(2):43-47. DOI: 10.17116/patol201880243-47. (In Russ.)
13. Ozimek J.A., Kilpatrick S.J.. Maternal mortality in the twenty-first century. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am*. 2018;45(2):175-186. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.01.004.
14. Milovanov A.P., Bushtyeva I.O. (eds.) (2014). *Causes of Maternal Deaths and Reserves for Their Reduction*

14. Причины и резервы снижения материнской смертности на современном этапе. Руководство для врачей / под ред. А.П. Милованова, И.О. Буштыревой. 2-е доп. изд. М.: МДВ, 2014.
15. Kilpatrick S.J. Next steps to reduce maternal morbidity and mortality in the USA // *Women's Health (Lond)*. 2015;11(2):193-199. DOI: 10.2217/whe.14.80.
16. Здравоохранение Новосибирской области. Статистические материалы. Основные показатели. Новосибирск: МИАЦ, 2020.
17. Надеев А.П., Жукова В.А. Патологическая анатомия акушерских заболеваний. Новосибирск: Наука, 2019.
18. Милованов А.П., Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф. Пути снижения акушерских потерь // *Акушерство и гинекология*. 2012;4/1:74-78.
- at the Present Stage. A Guideline for Physicians (2nd enlarged ed.). Moscow. (In Russ.)
15. Kilpatrick S.J. Next steps to reduce maternal morbidity and mortality in the USA. *Women's Health (Lond)*. 2015;11(2):193-199. DOI: 10.2217/whe.14.80.
16. *Healthcare of the Novosibirsk Region. Statistical Materials. The Main Indicators*. (2020). Novosibirsk: Medical Information and Analytical Center. (In Russ.)
17. Nadeev A.P., Zhukova V.A. (2019). *Pathological Anatomy of Obstetric Diseases*. Novosibirsk: Nauka. (In Russ.)
18. Milovanov A.P., Lebedenko E.Yu., Mikhelson A.F. Ways of reducing obstetric losses. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;4/1:74-78. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Nazarbek A. Zhumanazarov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Pathology, Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Republic of Kazakhstan. ORCID: 0000-0001-7724-8715.

Alexander P. Nadeev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

Ergali N. Darmenov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Surgical Diseases, Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жуманазаров Назарбек Абдуназарович – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой патологии Международного казахско-турецкого университета им. Ходжи Ахмеда Ясави, г. Туркестан, Республика Казахстан. ORCID: 0000-0001-7724-8715.

Надеев Александр Петрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

Дарменов Ергали Нурмахамбетович – канд. мед. наук, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан.

Современные аспекты COVID-19 у ВИЧ-инфицированных (обзор литературы)

Д.В. Капустин¹, Е.И. Краснова¹, Н.И. Хохлова¹, В.Г. Кузнецова¹, А.И. Тырышкин¹,
Л.Л. Позднякова²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Представленная статья посвящена глобальным проблемам современной медицины – ВИЧ-инфекции и пандемии COVID-19. В обзоре литературы освещаются современные представления о патогенезе и особенностях течения COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции, а также затрагиваются проблемы сопутствующей соматической патологии и ментального здоровья пациентов с ВИЧ на фоне пандемии COVID-19. Показано, что ВИЧ-инфицированные пациенты являются группой риска по тяжелому течению COVID-19, в частности, к особо уязвимой категории относятся лица с тяжелым иммунодефицитом (CD4+ Т-лимфоциты ≤ 200 кл/мкл) за счет развития комбинированного поражения легких SARS-CoV-2 и вторичными инфекционными агентами, такими как цитомегаловирус и *Pneumocystis carinii*. Доказано, что одной из мишеней вируса SARS-CoV-2 являются CD4+ Т-лимфоциты, что при COVID-19 приводит к более быстрому прогрессированию иммунодефицита у больных с ВИЧ-инфекцией и, таким образом, существенно повышает риск присоединения вторичных заболеваний и летального исхода. Особое внимание следует уделять людям, живущим с ВИЧ, среднего и пожилого возраста, у которых, по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами, чаще регистрируется сопутствующая соматическая патология – артериальная гипертензия, кардиомиопатия и сахарный диабет, относящаяся к факторам риска тяжелого течения COVID-19. Результаты исследований по влиянию антиретровирусных препаратов на течение COVID-19 показали, что ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие тенофовир + эмтрицитабин, имеют более низкий риск тяжелого течения COVID-19 и связанной с ним госпитализации, чем пациенты, получающие другие схемы лечения ВИЧ-инфекции. Клинические и доклинические данные свидетельствуют о возможности потенциального использования тенофовира в лечении новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, инфекционные болезни, COVID-19, респираторный дистресс-синдром.

Образец цитирования: Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Кузнецова В.Г., Тырышкин А.И., Позднякова Л.Л. Современные аспекты COVID-19 у ВИЧ-инфицированных (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):145–160. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-145-160

Modern aspects of COVID-19 in HIV-positive patients (literature review)

D.V. Kapustin¹, E.I. Krasnova¹, N.I. Khokhlova¹, V.G. Kuznetsova¹, A.I. Tyryshkin¹,
L.L. Pozdnyakova²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The article is devoted to the global problems of modern medicine – HIV infection and the COVID-19 pandemic. The review of the literature highlights current ideas about the pathogenesis and course of COVID-19 in patients with HIV infection, and also touches upon the problems of concomitant pathology and mental health of patients with HIV in the setting of the

Поступила в редакцию 29.11.2021
Прошла рецензирование 27.12.2021
Принята к публикации 25.01.2022

Автор, ответственный за переписку
Капустин Дмитрий Вячеславович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: gekso8@mail.ru

Received 29.11.2021
Revised 27.12.2021
Accepted 25.01.2022

Corresponding author
Dmitry V. Kapustin: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: gekso8@mail.ru

COVID-19 pandemic. It has been shown that HIV-positive patients are a risk group for the severe course of COVID-19, in particular, individuals with severe immunodeficiency ($CD4^+$ T lymphocytes ≤ 200 cells/ μ l) due to the development of synergetic lung damage by SARS-CoV-2 and secondary infectious agents such as cytomegalovirus and *Pneumocystis carinii*. It has been proven that one of the targets of the SARS-CoV-2 virus is $CD4^+$ T cells, which in COVID-19 leads to a more rapid progression of immunodeficiency in patients with HIV infection and, thus, significantly increases the risk of secondary diseases and death. Particular attention should be paid to middle-aged and elderly people living with HIV, who, compared with HIV-negative patients, are more likely to have concomitant pathology – arterial hypertension, cardiomyopathy and diabetes mellitus, which are the risk factors for severe COVID-19. The results of studies on the effect of antiretroviral drugs on the course of COVID-19 showed that HIV-infected patients receiving tenofovir + emtricitabine have a lower risk of severe COVID-19 and associated hospitalization than patients receiving other HIV treatment regimens. Clinical and preclinical data support the potential use of tenofovir in the treatment of novel coronavirus infection.

Keywords: HIV infection, AIDS, infectious diseases, COVID-19, respiratory distress syndrome.

Citation example: Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Kuznetsova V.G., Tyryshkin A.I., Pozdnyakova L.L. Modern aspects of COVID-19 in HIV-positive patients (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):145–160. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-145-160

ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция является одной из глобальных проблем общественного здравоохранения. По состоянию на 20 ноября 2020 г. за все время эпидемии от ВИЧ-инфекции и ее осложнений в мире скончалось около 33 млн чел. [1]. Всего в мире инфицировано ВИЧ 37.7 млн чел. (по данным ЮНЭЙДС на 2020 г.), к наиболее пораженным регионам относятся страны Африки (25.7 млн чел.) [2]. На 30 июня 2021 г. среди граждан РФ зарегистрировано 1 528 356 чел. с подтвержденным методом иммунного блота диагнозом «ВИЧ-инфекция», из них 1 122 879 россиян, живущих с ВИЧ, и 405 477 умерших. По предварительным данным за первые 6 мес 2021 г. умерло 14 865 инфицированных ВИЧ, что на 3 % больше, чем за тот же период 2020 г. Умирают больные ВИЧ-инфекцией в молодом возрасте – по данным 2020 г. в среднем в 42 года. Ведущей причиной летальных исходов среди пациентов с ВИЧ-инфекцией являются вторичные заболевания, в частности туберкулез.

За 6 мес 2021 г. сообщено о 36 759 новых случаях выявления ВИЧ-инфекции в РФ. ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции. Большинство больных, впервые выявленных в первом полугодии 2021 г., заразились при гетеросексуальных контактах (67.3 %), доля инфицированных ВИЧ при употреблении наркотиков снизилась до 28.9 %. Количество зараженных при половых контактах ежегодно увеличивается (по данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД). На фоне ВИЧ-инфекции, в связи с особенностями патогенеза и поражением иммунной

INTRODUCTION

HIV infection is one of the global public health problems. According to the data of November 20, 2020, about 33 million people have died worldwide from HIV infection and its complications throughout the entire epidemic [1]. In total, 37.7 million people are infected with HIV in the world (according to the UNAIDS data for 2020); African countries (25.7 million people) are among the most affected regions [2]. As of June 30, 2021, 1 528 356 people were registered among the citizens of the Russian Federation with a diagnosis of HIV infection confirmed by western blotting, of which 1 122 879 Russians are living with HIV and 405 477 have died. According to preliminary data, 14 865 HIV-infected people died in the first 6 months of 2021, which is 3% more than in the same period in 2020. HIV patients die at a young age – according to 2020, an average of 42 years. The leading cause of death among patients with HIV infection is secondary diseases, in particular tuberculosis.

For 6 months of 2021, 36 759 new cases of HIV infection were reported in the Russian Federation. HIV infection has moved beyond vulnerable populations and is actively spreading in the general population. Most of the patients first identified in the first half of 2021 became infected through heterosexual contacts (67.3%), the proportion of people infected with HIV through drug use decreased to 28.9%. The number of people infected through sexual contact is increasing every year (according to the Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS). In the setting of HIV infection, due to the peculiarities of pathogenesis and damage to the immune system, the clinical picture and pathogenesis of many infec-

системы, изменяется клиническая картина и патогенез многих инфекционных заболеваний [3], в частности особый научный и практический интерес представляет ко-инфекция ВИЧ + SARS-CoV-2. Вспышка новой коронавирусной инфекции в Китае, вызванной SARS-CoV-2, 30 января 2020 г. признана чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [2]. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии COVID-19. Для коронавирусных инфекций, вызванных SARS, MERS и SARS-CoV-2, характерным осложнением является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с быстрым нарастанием дыхательной недостаточности, в частности, за счет гиперкоагуляции и тромбозов в сосудах легких [4]. Известно, что новая коронавирусная инфекция имеет особенности течения на фоне иммунодефицита, в том числе вызванного ВИЧ-инфекцией. Прогрессирование ВИЧ-инфекции со снижением уровня CD4+ лимфоцитов существенно увеличивает риск развития вторичных инфекционных осложнений [5]. Данные зарубежных исследователей из США, Испании и Китая в отношении течения COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией противоречивы и указывают на то, что на фоне иммунодефицита риск развития ОРДС ниже, чем у иммунонекомпрометированных пациентов, но присоединение бактериальных и грибковых осложнений на фоне COVID-19 приводит к высокой летальности [6]. В связи с вышесказанным требуется дополнительное изучение особенностей патогенеза и клинической картины COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции для совершенствования диагностики и лечения этих больных.

КОМОРБИДНОСТЬ

В числе главных факторов риска более тяжелого течения коронавирусной инфекции указаны: наличие сопутствующих хронических заболеваний, мужской пол, пожилой возраст. Авторы рекомендаций считают наиболее уязвимыми пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и другими хроническими заболеваниями легких, сахарным диабетом, серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническими заболеваниями почек, ожирением, хроническими заболеваниями печени и лиц с ослабленным иммунитетом, в том числе людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [7, 8]. Неоднородность популя-

ционных заболеваний change [3], in particular, HIV + SARS-CoV-2 co-infection is of special scientific and practical interest. The outbreak of a novel coronavirus infection in China caused by SARS-CoV-2 was declared a public health emergency of international concern on January 30, 2020 [2]. In March 2020, the World Health Organization (WHO) declared a COVID-19 pandemic. For coronavirus infections caused by SARS, MERS, and SARS-CoV-2, a characteristic complication is the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) with a rapid increase in respiratory failure, in particular, due to hypercoagulability and thrombosis of the vessels of the lungs [4]. It is known that in immunodeficiencies, including those caused by HIV infection, a novel coronavirus infection has some features of the course. The progression of HIV infection with a decrease in the level of CD4+ lymphocytes significantly increases the risk of developing secondary infectious complications [5]. The data of foreign researchers from the USA, Spain and China regarding the course of COVID-19 in patients with HIV infection are contradictory and indicate that in immunodeficiency, the risk of developing of ARDS is lower than in immunocompetent patients, but the addition of bacterial and fungal complications in COVID-19 leads to high mortality [6]. In connection with the foregoing, an additional study of the pathogenesis and clinical picture of COVID-19 in HIV infection is required to improve the diagnosis and treatment of these patients.

COMORBIDITY

Among the main risk factors for a more severe course of coronavirus infection are the presence of concomitant chronic diseases, male sex, and elderly age. The authors of the recommendations consider as the most vulnerable group the patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and other chronic lung diseases, diabetes mellitus, serious cardiovascular diseases such as chronic heart failure (CHF), chronic kidney disease, obesity, chronic liver disease, and immunocompromised individuals, including people living with HIV (PLHIV) [7, 8]. The heterogeneity of the PLHIV population challenges researchers and clinicians to identify the higher-risk subgroups within this group: PLHIV with low CD4 cell counts (severe immunodeficiency), high viral load, and antiretroviral therapy (ART)-naïve patients.

Mirzaei et al. have analyzed 252 cases of HIV-COVID-19 co-infection in 2021. The majority of patients (80.9%) were men. Comorbidities included hypertension (39.3%), obesity and hyperlipidemia

ции ЛЖВ ставит перед исследователями и клиницистами необходимость выделения внутри данной группы подгрупп более высокого риска: ЛЖВ с низким числом CD4-клеток (тяжелый иммунодефицит), высокой вирусной нагрузкой, а также тех, кто не проходит антиретровирусную терапию (АРТ).

Н. Mirzaei et al. в 2021 г. проанализировали 252 случая ко-инфекции ВИЧ и COVID-19. Большую часть пациентов (80.9 %) составляли мужчины. Сопутствующие соматические заболевания и состояния включали артериальную гипертензию (39.3 %), ожирение и гиперлипидемию (19.3 %), ХОБЛ (18 %) и сахарный диабет (17.2 %). В целом 53.7 % пациентов с ВИЧ и COVID-19 имели сопутствующие соматические заболевания. Показатель летальности в рассматриваемой группе пациентов был высоким – 14.3 %. По мнению авторов, именно коморбидность явилась наиболее важным фактором тяжелого течения COVID-19, в то время как прогрессирование ВИЧ-инфекции и иммунодефицита играли незначительную роль [9].

У больных с ВИЧ-инфекцией регистрируется более высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии, чем у лиц без ВИЧ-инфекции [10]. Прием некоторых антиретровирусных препаратов (АРП) может служить самостоятельным фактором риска в течении коронавирусной инфекции. У. Xu et al. установили взаимосвязь между приемом АРП и развитием артериальной гипертензии у ЛЖВ [11].

В исследовании К. Sigel et al. показано, что достоверной разницы в течении коронавирусной инфекции у пациентов с ВИЧ и без него не обнаружено. Однако пациентам с ВИЧ-инфекцией чаще требовалась помощь в отделении интенсивной терапии, в частности, использование более широкого спектра антибактериальных препаратов при присоединении вторичной инфекции [12].

Согласно данным систематизированного обзора сводный показатель распространенности ВИЧ среди 144 795 пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Северной Америке, Европе и Азии, составил 1.22 %, что вдвое выше соответствующего сводного показателя распространенности ВИЧ в общей популяции местного населения (0.65 %), данный факт указывает на потенциальную уязвимость ЛЖВ в отношении COVID-19 [13].

Р. Johnston et al. полагают, что ВИЧ-инфекция может быть предиктором более неблагоприятного прогноза течения новой коронавирусной инфекции. Авторы отмечают, что сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертен-

(19.3%), COPD (18%) and diabetes mellitus (17.2%). Overall, 53.7% of patients with HIV and COVID-19 had medical comorbidities. The mortality rate in the considered group of patients was high – 14.3%. According to the authors, it was comorbidity that was the most important factor in the severe course of COVID-19, while the progression of HIV infection and immunodeficiency played an insignificant role [9].

Patients with HIV infection have a higher risk of cardiovascular pathology than those without HIV infection [10]. Taking certain antiretroviral drugs (ARDs) can serve as an independent risk factor for coronavirus infection. Xu et al. established the relationship between the ARD medication and development of arterial hypertension in PLHIV [11].

In a study by Sigel et al., it was shown that there was no significant difference in the course of coronavirus infection in patients with and without HIV. However, patients with HIV infection more often required an intensive care unit assistance, in particular, the use of a wider range of antibacterial drugs for a secondary infection [12].

Based on a systematic review, the pooled HIV prevalence among 144 795 patients hospitalized with COVID-19 in North America, Europe and Asia was 1.22%, twice the corresponding pooled HIV prevalence in the general population (0.65%), this fact indicates the potential vulnerability of PLHIV to COVID-19 [13].

Johnston et al. suppose that HIV infection may be a predictor of a more unfavorable prognosis for the course of a novel coronavirus infection. The authors note that concomitant diseases, such as arterial hypertension, dyslipidemia, obesity, bronchial asthma, COPD, etc., significantly complicate the course of COVID-19. They found that ART does not protect against infection, its progression, or death in a novel coronavirus infection, which will be discussed below [14].

PATHOGENESIS AND IMMUNOLOGY OF COVID-19 IN HIV INFECTION

The entry site for SARS-CoV-2 are the epithelium of the upper respiratory tract and the epithelial cells of the stomach and intestine. At the initial stage of infection, the virus enters target cells that have angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors. Type II transmembrane serine protease (TSP2) promotes the binding of the virus to ACE2, activating its S-protein, which is necessary for the penetration of SARS-CoV-2 into a cell. The nucleocapsid proteins of the virus were found in the cytoplasm of epithelial cells of the salivary glands, stomach, duodenum and

зия, дислипидемия, ожирение, бронхиальная астма, ХОБЛ и др., существенно осложняют течение COVID-19. Они установили, что АРТ не защищает от заражения, прогрессирования или летальных исходов при новой коронавирусной инфекции, о чем пойдет речь ниже [14].

ПАТОГЕНЕЗ И ИММУНОЛОГИЯ COVID-19 ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Входными воротами для SARS-CoV-2 являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. На начальном этапе заражения вирус проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. Нуклеокапсидные белки вируса обнаружены в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, а также в слезной жидкости. Однако главной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа (АТ2) легких, что обуславливает развитие диффузного альвеолярного повреждения. Полагают, что при COVID-19 может развиваться катаральный гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы АПФ2. Есть данные о специфическом поражении сосудов (эндотелия), а также миокарда, почек и других органов. Важным звеном патогенеза также можно назвать изменения в системе гемостаза, что определяет развитие ДВС-синдрома.

Отдельно рассматривается проблема инфицирования CD4+ лимфоцитов SARS-CoV-2. Установлено, что ведущую роль в снижении уровня CD4+ клеток при COVID-19 играют следующие факторы: прямой вирусный цитопатический эффект, гиперактивация CD4+ клеток и их перераспределение [15]. Возможность инфицирования иммунных клеток SARS-CoV-2 и прямого их поражения основывается на данных, согласно которым необходимые для проникновения в клетку рецепторы АПФ2, а также клеточная ТСП2 активно экспрессируются этими клетками. Также в пользу предположения о возможности прямого поражения говорят исследования, показавшие, что SARS-CoV-2 может инфицировать около 50 % лимфоцитов в кровотоке [16]. В некоторых исследованиях [17] продемонстрированы механизмы гибели иммунных клеток при SARS-

rectum, urinary tract, and also in lacrimal fluid. However, the main target of SARS-CoV-2 is alveolar type II cells (ATII) of the lungs, which causes the development of diffuse alveolar damage. It is believed that catarrhal gastroenterocolitis can develop with COVID-19, since the virus infects the cells of the epithelium of the stomach, small and large intestine, which have ATII receptors. There is an evidence of specific damage to blood vessels (endothelium), as well as the myocardium, kidneys and other organs. Changes in the hemostatic system which determine the development of disseminated intravascular coagulation, can also be called an important part of the pathogenesis.

The problem of SARS-CoV-2 infection of CD4+ lymphocytes is considered separately. It has been established that the following factors play a leading role in reducing the level of CD4+ cells in COVID-19: direct viral cytopathic effect, hyperactivation of CD4+ cells and their redistribution [15]. The possibility of infection of immune cells by SARS-CoV-2 and their direct damage is based on the data according to which the ACE2 receptors necessary for penetration into a cell, as well as TSP2, are actively expressed by these cells. Also in favor of the assumption of the possibility of direct damage are studies showing that SARS-CoV-2 can infect about 50% of lymphocytes in the bloodstream [16]. Some studies [17] have demonstrated the mechanisms of immune cell death in SARS-CoV-2 via apoptosis, necrosis, or pyroptosis. It has been established that SARS 3a protein interacts with receptor interacting protein 3 (Rip3), which enhances SARS 3a oligomerization, promoting necrotic cell death. In addition, penetration into the lysosomal membranes of SARS 3a causes damage and dysfunction of lysosomes. As a consequence, transcription factor EB (TFEB) moves into a nucleus, enhancing the transcription of genes associated with autophagy and lysosomes. Finally, SARS 3a activates caspase-1 either directly or via increased potassium efflux, which triggers assembly of NLRP3 inflammasome. Thus, Rip3-mediated oligomerization of SARS 3a induces necrotic cell death, lysosomal damage, and caspase-1 activation, which likely contributes to the clinical manifestations of SARS-CoV-2 infection. In addition, a number of researchers indicate that under the influence of SARS-CoV-2, a regression of the germinal centers was observed and the pool of both T and B lymphocytes was depleted [18]. However, there is still no direct evidence that SARS-CoV-2 infects T cells.

Lymphopenia is a hallmark of patients with severe COVID-19 and is associated with adverse clin-

CoV-2 посредством апоптоза, некроза или пироптоза. Установлено, что белок SARS за взаимодействует с Receptor Interacting Protein 3 (Rip3), который усиливает олигомеризацию SARS за, способствуя некротической гибели клеток. Кроме того, проникновение в лизосомальные мембраны SARS за вызывает повреждение и дисфункцию лизосом. Как следствие, транскрипционный фактор EB (TFEB) перемещается в ядро, усиливая транскрипцию генов, связанных с аутофагией и лизосомами. Наконец, SARS за активирует каспазу-1 либо напрямую, либо через усиленный отток калия, который запускает сборку инфламасомы NLRP3. Таким образом, Rip3-опосредованная олигомеризация SARS за вызывает некротическую гибель клеток, лизосомное повреждение и активацию каспазы-1, что, вероятно, способствует клиническим проявлениям инфекции SARS-CoV-2. Кроме того, ряд исследователей указывают, что под влиянием SARS-CoV-2 наблюдался регресс зародышевых центров и пул как Т-, так и В-лимфоцитов истощался [18]. Однако прямого ответа на вопрос, инфицирует ли SARS-CoV-2 Т-клетки, все еще нет.

Лимфопения является отличительной чертой пациентов с тяжелой формой COVID-19 и связана с неблагоприятными клиническими исходами [19]. Показано, что повышение уровня SARS-CoV-2-специфических CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов связано с легким течением болезни [20], в то время как снижение количества этих вирус-специфических клеток приводит к дискоординации антиген-специфического иммунного ответа и неспособности организма контролировать COVID-19, преимущественно у пожилых людей с низким уровнем наивных CD4+ Т-лимфоцитов. Известно, что CD8+ Т-лимфоциты отвечают за устранение инфицированных клеток, в основном за счет продукции перфорина и гранзима, и являются ключевыми игроками в контроле над различными типами вирусов посредством секреции цитокинов. Количество CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов снижается при тяжелой форме COVID-19 [21]. Снижение количества В-лимфоцитов также наблюдается при тяжелой форме COVID-19 [22]. Более того, в подгруппе CD4+ Т-лимфоцитов отмечено снижение количества эффекторных Т-клеток памяти и регуляторных Т-клеток (CD25+, CD127low+), в то время как доля наивных Т-клеток увеличилась [23].

В отличие от ВИЧ, исследования продемонстрировали увеличение количества клеток Th17 в периферической крови у пациентов с COVID-19. У госпитализированных лиц по сравнению с

ical outcomes [19]. It has been shown that an increase in the level of SARS-CoV-2-specific CD4+ and CD8+ T lymphocytes is associated with a mild course of the disease [20], while a decrease in the number of these virus-specific cells leads to discoordination of the antigen-specific immune response and the inability of the body to control COVID-19, predominantly in older adults with low levels of naïve CD4+ T lymphocytes. It is known that CD8+ T lymphocytes are responsible for the elimination of infected cells, mainly through the production of perforin and granzyme, and are key players in the control of various types of viruses via the secretion of cytokines. The number of CD4+ and CD8+ T lymphocytes decreases in severe COVID-19 [21]. A decrease in the number of B lymphocytes is also observed in severe COVID-19 [22]. Moreover, in the subgroup of CD4+ T lymphocytes, there was a decrease in the number of effector memory T cells and regulatory T cells (CD25+, CD127low+), while the proportion of naïve T cells increased [23].

Unlike HIV, studies have shown an increase in peripheral blood Th17 cells in patients with COVID-19. In hospitalized versus non-hospitalized individuals, Mathew et al. (2020) found an increased proportion of cytotoxic follicular helper cells and cytotoxic T helper cells responding to SARS-CoV-2, and a decrease in the proportion of SARS-CoV-2-reactive regulatory T cells [24]. The number of regulatory T cells, which are responsible for the immune homeostasis by suppressing pro-inflammatory functions, was determined at a low level in severe cases, which may be an important part of cytokine storm pathogenesis in a novel coronavirus infection.

Much of the research on HIV-SARS-CoV-2 co-infection revolves around concerns about the more severe course of a novel coronavirus infection in people with HIV. The cytokine storm phenomenon as one of the main points in the pathogenesis of severe forms of COVID-19 in virus-mediated immunosuppression in PLHIV has some peculiarities. It has been suggested that HIV-associated immunosuppression contributes to a less pronounced manifestation of a novel coronavirus infection [25].

A study of plasma cytokines from patients with acute HIV infection showed that interferon alpha was the first cytokine whose level increased within days of detection of viremia, followed by tumor necrosis factor alpha (TNF-α), IFN-γ, and interleukin-12 [26]. Patients with COVID-19 also showed an increase in inflammatory cytokines. In severe cases, an increase in TNF-α, IFN-γ, IL-2R, IL-6, IL-8 and IL-12 was found [27]. However, an impaired type I interferon response was observed, characterized by

негоспитализированными D. Mathew et al. (2020 г.) обнаружили повышенную долю цитотоксических фолликулярных хелперных клеток и цитотоксических Т-хелперных клеток, отвечающих на SARS-CoV-2, и снижение доли SARS-CoV-2-реактивных регуляторных Т-клеток [24]. Количество регуляторных Т-клеток, которые отвечают за поддержание иммунного гомеостаза за счет подавления провоспалительных функций, в тяжелых случаях определялось на низком уровне, что может являться важным звеном патогенеза цитокинового шторма при новой коронавирусной инфекции.

Большая часть исследований, касающихся ко-инфекции ВИЧ и SARS-CoV-2, строится вокруг опасений о более тяжелом течении новой коронавирусной инфекции у людей с ВИЧ. Феномен цитокинового шторма как одно из главных звеньев патогенеза тяжелых форм COVID-19 в ситуации вирус-опосредованной иммуносупрессии у ЛЖВ имеет некоторые особенности. Высказывается мысль, что ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия способствует менее выраженной манифестации новой коронавирусной инфекции [25].

Исследование цитокинов плазмы пациентов с острой ВИЧ-инфекцией показало, что интерферон- α был первым цитокином, чей уровень повысился в течение нескольких дней после обнаружения вiremии, за которым следовали фактор некроза опухоли α (TNF- α), IFN- γ и интерлейкин-12 [26]. У пациентов с COVID-19 также наблюдалось повышение воспалительных цитокинов. В тяжелых случаях обнаружено повышение TNF- α , IFN- γ , IL-2R, IL-6, IL-8 и IL-12 [27]. Однако наблюдался нарушенный ответ интерферона типа I, характеризующийся отсутствием IFN- β и низкой продукцией и активностью IFN- α . Некоторые исследования показали, что ряд продуцируемых во время новой коронавирусной инфекции цитокинов обладает ингибирующей активностью по отношению к лимфоцитам. Эти цитокины вырабатываются инфицируемыми макрофагами легких и включают в себя TNF- α и IL-10. TNF- α вызывает апоптоз Т-клеток [28], а IL-10 предотвращает пролиферацию Т-клеток [29]. Это позволяет предположить, что в патогенезе снижения количества Т-клеток при новой коронавирусной инфекции играют роль не только прямое вирусное поражение, но и опосредованные иммунологические реакции.

Таким образом, по имеющимся данным, и ВИЧ, и COVID-19 приводят к снижению количества CD4+ Т-лимфоцитов. Прямое поражение CD4+ Т-клеток, гиперактивация иммунной

the absence of IFN- β and low production and activity of IFN- α . Some studies have shown that a number of cytokines produced during a novel coronavirus infection have inhibitory activity against lymphocytes. These cytokines are produced by infected lung macrophages and include TNF- α and IL-10. TNF- α induces T cell apoptosis [28], while IL-10 prevents T cell proliferation [29]. This suggests that not only direct viral damage, but also mediated immunological reactions play a role in the pathogenesis of a decrease in the number of T cells in a novel coronavirus infection.

Thus, both HIV and COVID-19 are reported to lead to a decrease in the number of CD4+ T lymphocytes. Direct damage to CD4+ T cells, hyperactivation of the immune system, and redistribution of CD4+ T cells in very different proportions contribute to the reduction in CD4+ T lymphocyte levels in both diseases. The authors emphasize that no increased morbidity and mortality among PLHIV with symptomatic COVID-19 has been reported [29]. This issue remains complex and needs further development.

CHARACTERISTICS OF THE CLINICAL PICTURE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

According to a systematic review [30], the most common symptoms in co-infected patients are fever (74% of cases), cough (58.3%), and dyspnea (30.5%). Less common symptoms are headache (19.7%), arthralgia/myalgia (14.8%), and itchy throat (8.1%). The authors found no significant differences in the clinical manifestations of a novel coronavirus infection in PLHIV and people without HIV.

A study by D'Souza et al. [31] using a telephone survey for patients from different parts of the United States (3411 patients, including 2078 (61%) PLHIV and 1333 HIV-seronegative (SN)), showed that most of the symptoms reported since January 2020, were similar in PLHIV and SN. They included headache (23% vs 24%), myalgias (19% vs 18%), shortness of breath (14% vs 13%), chills (12% vs 10%), fever (6% vs 6%), and loss of taste or smell (6% vs. 7%). Thus, the study authors conclude that the prevalence and pattern of COVID-19 symptoms were similar in PLHIV and SN.

ART AND SEVERITY OF COVID-19

Since the beginning of the pandemic of a novel coronavirus infection, the possible use of antiretroviral drugs in the treatment of COVID-19 has been discussed, but the data obtained by different authors are contradictory.

системы и перераспределение CD4+ Т-клеток в очень разных пропорциях вносят вклад в снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов при обоих заболеваниях. Авторами подчеркивается, что не сообщается о повышенной заболеваемости и смертности среди ЛЖВ с симптоматическим COVID-19 [29]. Данный вопрос остается сложным и нуждающимся в дальнейшей разработке.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Согласно систематическому обзору [30], наиболее частыми симптомами у пациентов с ко-инфекцией являются: лихорадка (74 % случаев), кашель (58.3 %) и одышка (30.5 %). Менее частые симптомы – головная боль (19.7 %), артралгия/миалгия (14.8 %) и першение в горле (8.1 %). Авторы не выявили значительных отличий в клинических проявлениях новой коронавирусной инфекции у ЛЖВ и людей без ВИЧ.

Исследование G. D'Souza et al. [31] с использованием методики телефонного опроса у пациентов из разных частей США (3411 пациентов, в их числе 2078 (61 %) ЛЖВ и 1333 ВИЧ-серонегативных (СН)), показало, что большинство симптомов, о которых сообщалось с января 2020 г., были схожими у ЛЖВ и СН. Они включали головную боль (23 против 24 %), миалгии (19 против 18 %), одышку (14 против 13 %), озноб (12 против 10 %), лихорадку (6 против 6 %) и потерю вкуса или запаха (6 против 7 %). Таким образом, авторы исследования приходят к выводу, что распространенность и характер симптомов COVID-19 были схожи у ЛЖВ и СН.

АРВТ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции обсуждается возможное использование антиретровирусных препаратов в лечении COVID-19, однако данные, полученные разными авторами, противоречивы.

В отношении COVID-19 потенциал нескольких существующих лекарств (включая ремдесивир, лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин и тоцилизумаб) представлял интерес на основании предыдущих исследований известных членов семейства коронавирусов: вируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и вируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). На основе результатов виртуального скрининга и исследований *in vitro* для лечения COVID-19 первоначально рассматрива-

For COVID-19, the potential of several existing drugs (including remdesivir, lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, and tocilizumab) has been of interest based on previous studies of known members of the coronavirus family: severe acute respiratory syndrome virus (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome virus (MERS-CoV). Based on the results of virtual screening and *in vitro* studies, antiretrovirals were initially considered for the treatment of COVID-19: most commonly lopinavir and ritonavir (LPV/r) or less commonly darunavir and ritonavir (DRV/r). Protease inhibitors have been considered as candidates for therapy, since they inhibit enzymes that activate envelope glycoproteins and ensure the penetration of the virus into a cell [32–34].

A randomized, controlled trial was performed between March 19, 2020 and June 29, 2020 [35], in which 1616 patients were randomly assigned to treatment with lopinavir-ritonavir, and 3424 patients received usual care. In patients hospitalized with COVID-19, the use of lopinavir-ritonavir has not been found to be associated with a reduction in 28-day mortality, length of hospital stay, or risk of progressing to mechanical invasive ventilation or death. The results of this study do not support the use of lopinavir-ritonavir for the treatment of patients hospitalized with COVID-19.

Another trial examining the prospects for the use of lopinavir in the treatment of patients with severe forms of COVID-19 shows similar results [36]. 199 patients with confirmed SARS-CoV-2 infection were examined: 99 patients were treated with lopinavir/ritonavir and 100 received standard care. Therapy with lopinavir/ritonavir showed no difference in time to clinical improvement compared with standard care. Mortality at 28 days was similar in the lopinavir/ritonavir group and standard care group. The percentage of patients with detectable viral RNA at different time points was similar.

The results of the WHO Solidarity trial also indicate that LPV/r has little or no effect on the management of patients hospitalized with COVID-19 in terms of overall mortality, initiation of mechanical ventilation, and duration of hospital stay [37]. Thus, the use of LPV/r does not improve clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19.

The use of other antiretroviral drugs in the treatment of a novel coronavirus infection is discussed in the literature. Thus, a study by Del Amo et al. [38] showed that out of 77 590 HIV-infected people receiving ART, 236 were diagnosed with COVID-19, 151 patients were hospitalized, 15 were admitted to

лись антиретровирусные препараты: чаще всего лопинавир и ритонавир (LPV/r) или реже дарунавир и ритонавир (DRV/r). Ингибиторы протеазы рассматривались как кандидаты на использование в терапии, поскольку они ингибируют ферменты, активирующие гликопротеины оболочки и обеспечивающие проникновение вируса в клетку [32–34].

В период с 19.03.2020 по 29.06.2020 проведено рандомизированное контролируемое исследование [35], в котором 1616 пациентов случайным образом распределены для лечения лопинавиром-ритонавиром, а 3424 пациента получали стандартную терапию. Установлено, что у пациентов, госпитализированных с COVID-19, применение лопинавира-ритонавира не связано со снижением 28-дневной смертности, продолжительности пребывания в больнице или риском перехода к инвазивной ИВЛ или смерти. Результаты данного исследования не подтверждают обоснованность использования лопинавира-ритонавира для лечения пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Другое исследование по изучению перспектив использования лопинавира в терапии пациентов с тяжелыми формами COVID-19 демонстрирует аналогичные результаты [36]. Обследовано 199 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2: 99 пациентов лечили лопинавиром/ритонавиром и 100 проходили стандартное лечение. Терапия лопинавиром/ритонавиром не показала различий по времени до клинического улучшения по сравнению со стандартным лечением. Смертность через 28 дней была аналогичной в группе лопинавира/ритонавира и группе стандартной терапии. Процент пациентов с обнаруживаемой вирусной РНК в различные моменты времени был аналогичным.

Результаты исследования Solidarity, проводимого по инициативе ВОЗ, также свидетельствуют о том, что LPV/r оказывает незначительное влияние или вовсе не оказывает влияния на лечение госпитализированных пациентов с COVID-19 с точки зрения общих показателей смертности, перевода на ИВЛ и продолжительности госпитализации [37]. Таким образом, применение LPV/r не способствует улучшению клинических исходов у госпитализированных пациентов с COVID-19.

В литературе обсуждается использование и других антиретровирусных препаратов в терапии новой коронавирусной инфекции. Так, исследование J. Del Amo et al. [38] показало, что из 77 590 ВИЧ-инфицированных, получающих АРВТ, у 236 был диагностирован COVID-19, 151 пациент

the intensive care unit, and 20 died. The risk of hospitalization was 20.3 (95% confidence interval (CI) 15.2 to 26.7) among patients treated with tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine, 10.5 (CI 5.6 to 17.9) among those treated with tenofovir alafenamide + emtricitabine, 23.4 (CI 17.2 to 31.1) among patients receiving abacavir + lamivudine, and 20.0 (CI 14.2 to 27.3) for those receiving other regimens. No patient treated with tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine was hospitalized or died. These results indicate that HIV-infected patients receiving tenofovir + emtricitabine have a lower risk of severe COVID-19 and associated hospitalization than patients receiving other regimens.

Information about the effectiveness of tenofovir appears in other studies. So, Zanella et al. (May 2021) [39] indicate that clinical and preclinical data suggest the potential use of tenofovir in the treatment of a novel coronavirus infection. The authors consider important the aspect previously described for hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir, according to which the widespread use of this drug for the treatment of COVID-19 as a new indication may lead to a decrease in its supply to patients with previous indications. The authors also suggest that its use may induce HIV resistance in patients with unknown HIV infection. Data on the effectiveness of tenofovir against coronavirus infections other than COVID-19 are not currently available, but information regarding SARS-CoV-2 infection is beginning to emerge.

However, it is important to note that in the latest interim guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on the prevention, diagnosis and treatment of a novel coronavirus infection, the anti-retroviral drugs are not recommended for use.

PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS AND ORGANIZATION OF CARE FOR HIV PATIENTS IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC

The researchers consider the organization of adequate psychological counseling for PLHIV in the context of the pandemic and the restrictions associated with it to be important issues. In a situation where personal contact, including between a doctor and a patient, is undesirable of the spread of coronavirus infection, telemedicine becomes a good alternative to the existing mode of work with PLHIV [40].

According to a study carried out among patients of the Missouri HIV clinic (USA), more than 90% of patients who received consultation remotely

был госпитализирован, 15 госпитализированы в отделение интенсивной терапии и 20 умерли. Риск госпитализации составлял 20.3 (95% доверительный интервал (ДИ) от 15.2 до 26.7) среди пациентов, получавших тенофовира дизопроксил фумарат + эмтрицитабин, 10.5 (ДИ от 5.6 до 17.9) среди тех, кто получал тенофовир алафенамид + эмтрицитабин, 23.4 (ДИ от 17.2 до 31.1) среди пациентов, получающих абакавир + ламивудин, и 20.0 (ДИ от 14.2 до 27.3) для тех, кто получал другие схемы лечения. Ни один пациент, получавший тенофовира дизопроксил фумарат + эмтрицитабин, не был госпитализирован или умер. Эти результаты показывают, что ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие тенофовир + эмтрицитабин, имеют более низкий риск тяжелого течения COVID-19 и связанной с ним госпитализации, чем пациенты, получающие другие схемы лечения.

Информация об эффективности тенофовира появляется и в других исследованиях. Так, I. Zanella et al. (май 2021) [39] указывают, что клинические и доклинические данные свидетельствуют о возможности потенциального использования тенофовира в лечении новой коронавирусной инфекции. Важным авторы считают аспект, описанный ранее для гидроксихлорохина и лопинавира/ритонавира, согласно которому широкое использование данного препарата для лечения COVID-19 в качестве нового показания может привести к снижению его предложения пациентам со старыми показаниями. Также авторы предполагают, что его использование может вызвать устойчивость к ВИЧ у пациентов с неизвестной ВИЧ-инфекцией. Данных об эффективности тенофовира в отношении других коронавирусных инфекций, кроме COVID-19, в настоящее время нет, однако информация, касающаяся инфекции SARS-CoV-2, начинает появляться.

Тем не менее важно отметить, что в последних временных рекомендациях Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции антиретровирусные препараты не рекомендуются к применению.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Важными вопросами исследователи считают организацию адекватного психологического консультирования ЛЖВ в условиях пандемии и связанных с ней ограничений. В ситуации, когда

reported that the quality of counseling was the same as in a traditional clinic visit, or even better than usual. However, the number of patients who failed to receive a consultation remotely is not indicated. At the Chicago clinic, from late March to mid-April, 2020, only 21% of scheduled visits were virtual; 31% were rescheduled, 2% attended in-person visits, and 46% did not take place [41]. The study argues that the COVID-19 pandemic could seriously disrupt the HIV treatment outcomes among PLHIV. As the world faces unprecedented financial stress and necessary changes to healthcare delivery systems, healthcare facilities must adapt the mode of care and medical service to avoid adverse outcomes for more vulnerable patients. Additional and timely resources are needed to ensure rapid access to ART. Medical service must be creatively adapted to support physical and mental health remotely, taking into account individual and community needs. While there is currently no disproportionate spread of COVID-19 among PLHIV, this data needs to continue to be monitored to assess the long-term health impacts of the pandemic on people living with HIV.

For a variety of socioeconomic reasons, many HIV patients are in a more disadvantaged environment for infection of SARS-CoV-2. The same reasons do not allow many PLHIV to get access to telemedicine, as some authors mention [42], the following problem is also highlighted: remote counseling of patients with HIV does not always allow observing such an important aspect of working with PLHIV as privacy and medical secrecy. Thus, when organizing remote counseling, which patients with HIV need, it is necessary to ensure the wherewithal for these patients to gain access to high-quality telemedicine services.

Other researchers emphasize the multifactorial nature of this trend [43]. The authors attribute the deterioration of the mental health situation to social isolation, an increase in the consumption of alcohol and drugs, the development of fear of the pandemic among people, and other reasons. In this regard, special alertness regarding the possibility of developing such reactions among PLHIV. This group is vulnerable for many reasons: among PLHIV, the level of alcohol and drug use is higher, in this group there are more people with unsatisfactory social and living status, in addition, PLHIV, obviously, tend to experience the fear of the pandemic more deeply [44]. Therefore, the issues of adequate continuation of counseling and therapy, possible risks and safe behavior should be carefully considered by a consulting physician in order to minimize the risks of developing adverse mental reactions.

личный контакт, в том числе между врачом и пациентом, является нежелательным с точки зрения распространения коронавирусной инфекции, телемедицина становится хорошей альтернативой существующему режиму работы с ЛЖВ [40].

Согласно исследованию, проведенному среди пациентов Missouri HIV clinic (США), более 90 % пациентов, получавших консультирование удаленно, сообщили, что качество консультирования было таким же, как и при традиционном визите в клинику, либо даже более высоким, чем обычно. Однако не указано количество пациентов, которым не удалось пройти консультацию удаленно. В клинике г. Чикаго с конца марта до середины апреля 2020 г. только 21 % запланированных посещений проводились виртуально; 31 % были перенесены, 2 % проводились лично, а 46 % не состоялось [41]. В исследовании утверждается, что пандемия COVID-19 может серьезно нарушить результаты лечения ВИЧ-инфицированных среди ЛЖВ. Поскольку мир сталкивается с беспрецедентными финансовыми стрессами и необходимыми изменениями в системах оказания медицинской помощи, медицинские организации должны адаптировать формат оказания помощи и медицинских услуг, чтобы избежать неблагоприятных результатов среди более уязвимых пациентов. Дополнительные и своевременные ресурсы необходимы для обеспечения быстрого доступа к АРТ. Медицинские услуги должны быть творчески адаптированы для удаленной поддержки физического и психического здоровья с учетом индивидуальных и общественных потребностей. Хотя в настоящее время не наблюдается непропорционального распространения COVID-19 среди ЛЖВ, необходимо продолжать отслеживать эти данные, чтобы оценить долгосрочные последствия пандемии для здоровья людей, живущих с ВИЧ.

В силу ряда социально-экономических причин многие пациенты с ВИЧ находятся в условиях более неблагоприятных в отношении инфицирования SARS-CoV-2. Эти же причины не позволяют многим ЛЖВ получить доступ к телемедицине, о чем говорят некоторые авторы [42], также выделяется следующая проблема: удаленное консультирование пациентов с ВИЧ не всегда позволяет соблюсти такой важный аспект работы с ЛЖВ, как приватность и медицинская тайна. Таким образом, при организации удаленного консультирования, в котором нуждаются пациенты с ВИЧ, необходимо обеспечить материальную возможность данных пациентов получения доступа к качественным телемедицинским услугам.

COVID-19 VACCINATION IN HIV-PATIENTS

An important issue regarding the spread of a novel coronavirus infection is the use of vaccines in a group of PLHIV. The position of the Ministry of Health of the Russian Federation on this issue is unequivocal: vaccination against a novel coronavirus infection is also indicated for people living with HIV. Representatives of the Ministry of Health of the Russian Federation emphasize that vaccination is the best method of specific prevention of infectious diseases, as well as the most important measure to ensure the safety of both this category of people and society as a whole. It is also noted that the decision to administer the vaccine to PLHIV should be based on indicators such as viral load and CD4+ lymphocyte count. If their number is less than 200 cells/ μ l, the use of live vaccines is not recommended. However, it must be understood that doctors have effective vaccines at their disposal, that do not contain live virus particles, such as Sputnik V (Gam-COVID-Vak). Moreover, if the patient's immune status is less than 50 cells/ μ l, the Ministry of Health of the Russian Federation recommends classifying him as a high-risk patient for a severe course of a novel coronavirus infection and considering vaccination a priority for this patient. It is also important to note that in the patient information leaflet for medical use of Sputnik V (version dated 01/20/2021) and Sputnik Light (version dated 05/06/2021), secondary immunodeficiencies (HIV infection) are not included in the contraindications or restrictions for vaccination [45].

CONCLUSION

In the context of the pandemic of a novel coronavirus infection, the features of its course in immunodeficiency, including those caused by HIV infection, are being studied. It has been shown that HIV-infected patients are a risk group for the severe course of COVID-19, in particular, persons with severe immunodeficiency (CD4+ T lymphocytes $\leq$ 200 cells/ μ l) due to the development of synergistic lung damage by SARS-CoV-2 and secondary infectious agents such as cytomegalovirus and *Pneumocystis carinii*. It has been proven that one of the targets of the SARS-CoV-2 is CD4+ T lymphocytes, which in COVID-19 leads to a more rapid progression of immunodeficiency in patients with HIV infection and, thus, significantly increases the risk of secondary diseases and death. Particular attention should be paid to middle-aged and elderly PLHIV, who, compared with HIV-negative patients, are more likely to have concomitant somatic pathologies –

Другие исследователи подчеркивают мультифакториальность данной тенденции [43]. Авторы связывают ухудшение ситуации, связанной с ментальным здоровьем, с социальной изоляцией, увеличением потребления алкоголя и наркотических веществ, развитием у людей страха перед пандемией и другими причинами. В этой связи необходима особая настороженность относительно возможности развития подобных реакций среди ЛЖВ. Данная группа уязвима по многим причинам: среди ЛЖВ выше уровень употребления алкоголя и наркотических веществ, в этой группе чаще встречаются люди с неудовлетворительным социально-бытовым статусом, помимо этого, ЛЖВ, очевидно, склонны более глубоко переживать страх перед пандемией [44]. Поэтому вопросы адекватного продолжения консультирования и терапии, возможных рисков и безопасного поведения должны быть тщательно проработаны консультирующим врачом, чтобы минимизировать риски развития нежелательных психических реакций.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ COVID-19 У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Важным вопросом, касающимся распространения новой коронавирусной инфекции, является применение разработанных вакцин в группе ЛЖВ. Позиция Минздрава РФ по данному вопросу однозначна: вакцинация против новой коронавирусной инфекции показана и людям, живущим с ВИЧ. Представители Минздрава РФ подчеркивают, что вакцинация является лучшим методом специфической профилактики инфекционных заболеваний, а также важнейшей мерой обеспечения безопасности как данной категории людей, так и общества в целом. Также отмечается, что принятие решения относительно введения вакцины ЛЖВ должно основываться на таких показателях, как вирусная нагрузка и количество CD4+ лимфоцитов. В случае если их число менее 200 кл/мкл, не рекомендуется применение живых вакцин. Однако необходимо понимать, что в распоряжении врачей имеются эффективные вакцины, не содержащие в себе живых вирусных частиц, такие как «Спутник V» («Гам-ковид-Вак»). Более того, если иммунный статус пациента менее 50 кл/мкл, Минздрав РФ рекомендует отнести его в группу пациентов высокого риска по тяжелому течению новой коронавирусной инфекции и считать вакцинацию приоритетной для данного больного. Важно также заметить, что в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата «Спутник V» (версия

arterial hypertension, cardiomyopathy and diabetes mellitus, which are risk factors for severe COVID-19. The results of studies on the effect of antiretroviral drugs on the course of COVID-19 showed that HIV-infected patients receiving tenofovir + emtricitabine have a lower risk of severe COVID-19 and associated hospitalization than patients receiving other HIV treatment regimens. Clinical and preclinical data support the potential use of tenofovir in the treatment of a novel coronavirus infection. According to the Ministry of Health of the Russian Federation, vaccination against a novel coronavirus infection is indicated for people living with HIV, and a group of patients with a CD4 count of less than 50 cells/ μ l is recommended to be considered a priority in the issue of vaccination. An important issue is the mental health of patients with HIV infection in the context of the COVID-19 pandemic. Social problems and isolation can lead to the development of depression, which significantly increases the risk of relapse into drug and alcohol use. In order to minimize the risks of adverse mental reactions, remote psychological support for PLHIV is recommended.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

от 20.01.2021) и «Спутник Лайт» (версия от 06.05.2021) вторичные иммунодефициты (ВИЧ-инфекция) не включены в противопоказания или ограничения к проведению вакцинации [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции изучаются особенности ее течения на фоне иммунодефицита, в том числе вызванного ВИЧ-инфекцией. Показано, что ВИЧ-инфицированные пациенты являются группой риска по тяжелому течению COVID-19, в частности, к особо уязвимой категории относятся лица с тяжелым иммунодефицитом (CD4+ Т-лимфоциты $\leq$ 200 кл/мкл) за счет развития комбинированного поражения легких SARS-CoV-2 и вторичными инфекционными агентами, такими как цитомегаловирус и *Pneumocystis carinii*. Доказано, что одной из мишеней вируса SARS-CoV-2 являются CD4+ Т-лимфоциты, что при COVID-19 приводит к более быстрому прогрессированию иммунодефицита у больных с ВИЧ-инфекцией и, таким образом, существенно повышает риск присоединения вторичных заболеваний и летального исхода. Особое внимание следует уделять ЛЖВ среднего и пожилого воз-

раста, у которых, по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами, чаще регистрируется сопутствующая соматическая патология – артериальная гипертензия, кардиомиопатия и сахарный диабет, относящаяся к факторам риска тяжелого течения COVID-19. Результаты исследований по влиянию антиретровирусных препаратов на течение COVID-19 показали, что ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие тенофовир + эмтрицитабин, имеют более низкий риск тяжелого течения COVID-19 и связанной с ним госпитализации, чем пациенты, получающие другие схемы лечения ВИЧ-инфекции. Клинические и доклинические данные свидетельствуют о возможности потенциального использования тенофовира в лечении новой коронавирусной инфекции. По мнению Минздрава РФ,

вакцинация против новой коронавирусной инфекции показана людям, живущим с ВИЧ, и группу пациентов с числом CD4 менее 50 кл/мкл рекомендовано считать приоритетной в вопросе вакцинации. Важным вопросом является ментальное здоровье пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне пандемии COVID-19. Социальные проблемы и изоляция могут привести к развитию депрессивных состояний, что существенно повышает риск возобновления потребления наркотических веществ и алкоголя. С целью минимизации рисков нежелательных психических реакций рекомендовано дистанционное психологическое сопровождение ЛЖВ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВИЧ. Основные факты. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (дата обращения: 15.04.2022).
2. World Health Organization. URL: www.who.int (дата обращения: 15.04.2022).
3. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. 2020. URL: <https://aids43.ru/doc/KP79ВИЧвзрослые2020.pdf?ysclid=1orlqarldd> (дата обращения: 15.04.2022).
4. Guo Z.D., Wang Z.Y., Zhang S.F. et al. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020 // *Emerg. Infect. Dis.* 2020;26(7):1593-1591. DOI: 10.3201/eid2607.200885.
5. Hegedus A., Kavanagh W.M., Huthoff H. HIV-1 pathogenicity and virion production are dependent on the metabolic phenotype of activated CD4+ T cells // *Retrovirology*. 2014;11:98. DOI: 10.1186/s12977-014-0098-4.
6. IDSA COVID-19 Information and Safety Resources. URL: www.idsociety.org/public-health/covid-19 (дата обращения: 15.04.2022).
7. Centres for Disease Control and Prevention. COVID-19. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html> (дата обращения: 15.04.2022).
8. Khalili M., Karamouzian M., Nasiri N. et al. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Epidemiol Infect.* 2020;148:e130. DOI: 10.1017/S0950268820001430.
9. Mirzaei H., McFarland W., Karamouzian M., Sharifi H. COVID-19 among people living with HIV: a systematic review // *AIDS Behav.* 2021;25(1):85-92. DOI: 10.1007/s10461-020-02983-2.
10. Schouten J., Wit F.W., Stolte I.G. et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGE_{IV} cohort study // *Clin. Infect. Dis.* 2014;59(12):1787-1797. DOI: 10.1093/cid/ciu701.

REFERENCES

1. HIV. Basic facts. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed 15.04.2022).
2. World Health Organization. URL: www.who.int (accessed 15.04.2022).
3. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. HIV infection in adults. 2020. URL: <https://aids43.ru/doc/KP79ВИЧвзрослые2020.pdf?ysclid=1orlqarldd> (accessed 15.04.2022).
4. Guo Z.D., Wang Z.Y., Zhang S.F. et al. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg. Infect. Dis.* 2020;26(7):1593-1591. DOI: 10.3201/eid2607.200885.
5. Hegedus A., Kavanagh W.M., Huthoff H. HIV-1 pathogenicity and virion production are dependent on the metabolic phenotype of activated CD4+ T cells. *Retrovirology*. 2014;11:98. DOI: 10.1186/s12977-014-0098-4.
6. IDSA COVID-19 Information and Safety Resources. URL: www.idsociety.org/public-health/covid-19 (accessed 15.04.2022).
7. Centres for Disease Control and Prevention. COVID-19. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html> (accessed 15.04.2022).
8. Khalili M., Karamouzian M., Nasiri N. et al. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e130. DOI: 10.1017/S0950268820001430.
9. Mirzaei H., McFarland W., Karamouzian M., Sharifi H. COVID-19 among people living with HIV: a systematic review. *AIDS Behav.* 2021;25(1):85-92. DOI: 10.1007/s10461-020-02983-2.
10. Schouten J., Wit F.W., Stolte I.G. et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGE_{IV} cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2014;59(12):1787-1797. DOI: 10.1093/cid/ciu701.
11. Xu Y., Chen X., Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic

11. Xu Y., Chen X., Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2017;11(8):530-540. DOI: 10.1016/j.jash.2017.06.004.
12. Sigel K., Swartz T., Golden E. et al. Coronavirus 2019 and people living with human immunodeficiency virus: outcomes for hospitalized patients in New York City // *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(11):2933-2938. DOI: 10.1093/cid/ciaa880.
13. Ssentongo P., Heilbrunn E.S., Ssentongo A.E. et al. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* 2021;11(1):6283. DOI: 10.1038/s41598-021-85359-3.
14. Johnston R. The first 6 months of HIV-SARS-CoV-2 coinfection: outcomes for 6947 individuals // *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2021;16(1):54-62. DOI: 10.1097/COH.0000000000000654.
15. Peng X., Ouyang J., Isnard S. et al. Sharing CD4+ T cell loss: when COVID-19 and HIV collide on immune system // *Front. Immunol.* 2020;11:596631. DOI: 10.3389/fimmu.2020.596631.
16. Xu X., Gao X. Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans // *Cell Mol. Immunol.* 2004;1(2):119-122.
17. Yue Y., Nabar N.R., Shi C.S. et al. SARS-Coronavirus Open Reading Frame-3a drives multimodal necrotic cell death // *Cell Death Dis.* 2018;9(9):904. DOI: 10.1038/s41419-018-0917-y.
18. Shi X., Gong E., Gao D. et al. Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus is detected in intestinal tissues of fatal cases // *Am. J. Gastroenterol.* 2005;100(1):169-176. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40377.x.
19. Liu Z., Long W., Tu M. et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19 // *J. Infect.* 2020;81(2):318-356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.054.
20. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M. et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity // *Cell.* 2020;183(4):996-1012.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
21. Giamarellos-Bourboulis E., Netea M.G., Rovina N. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure // *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992-1000.e3.
22. Wang F., Nie J., Wang H. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia // *J. Infect. Dis.* 2020;221(11):1762-1769. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150.
23. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(15):762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
24. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications // *Science.* 2020;369(6508):eab8511. DOI: 0.1126/science.abc8511.
25. Mascolo S., Romanelli A., Carleo M.A., Esposito U. et al. Could HIV infection alter the clinical course of SARS-CoV-2 infection? When less is better. *J. Med. Virol.* 2020;92(10):1777-1778. DOI: 10.1002/jmv.25881.
- review and meta-analysis. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2017;11(8):530-540. DOI: 10.1016/j.jash.2017.06.004.
12. Sigel K., Swartz T., Golden E. et al. Coronavirus 2019 and people living with human immunodeficiency virus: outcomes for hospitalized patients in New York City. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(11):2933-2938. DOI: 10.1093/cid/ciaa880.
13. Ssentongo P., Heilbrunn E.S., Ssentongo A.E. et al. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021;11(1):6283. DOI: 10.1038/s41598-021-85359-3.
14. Johnston R. The first 6 months of HIV-SARS-CoV-2 coinfection: outcomes for 6947 individuals. *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2021;16(1):54-62. DOI: 10.1097/COH.0000000000000654.
15. Peng X., Ouyang J., Isnard S. et al. Sharing CD4+ T cell loss: when COVID-19 and HIV collide on immune system. *Front. Immunol.* 2020;11:596631. DOI: 10.3389/fimmu.2020.596631.
16. Xu X., Gao X. Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans. *Cell Mol. Immunol.* 2004;1(2):119-122.
17. Yue Y., Nabar N.R., Shi C.S. et al. SARS-Coronavirus Open Reading Frame-3a drives multimodal necrotic cell death. *Cell Death Dis.* 2018;9(9):904. DOI: 10.1038/s41419-018-0917-y.
18. Shi X., Gong E., Gao D. et al. Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus is detected in intestinal tissues of fatal cases. *Am. J. Gastroenterol.* 2005;100(1):169-176. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40377.x.
19. Liu Z., Long W., Tu M. et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J. Infect.* 2020;81(2):318-356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.054.
20. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M. et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell.* 2020;183(4):996-1012.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
21. Giamarellos-Bourboulis E., Netea M.G., Rovina N. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992-1000.e3.
22. Wang F., Nie J., Wang H. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2020;221(11):1762-1769. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150.
23. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(15):762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
24. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science.* 2020;369(6508):eab8511. DOI: 0.1126/science.abc8511.
25. Mascolo S., Romanelli A., Carleo M.A., Esposito U. et al. Could HIV infection alter the clinical course of SARS-CoV-2 infection? When less is better. *J. Med. Virol.* 2020;92(10):1777-1778. DOI: 10.1002/jmv.25881.

- CoV-2 infection? When less is better // *J. Med. Virol.* 2020;92(10):1777-1778. DOI: 10.1002/jmv.25881.
26. Stacey A.R., Norris P.J., Qin L. et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections // *J. Virol.* 2009;83(8):3719-3733. DOI: 10.1128/JVI.01844-08.
27. Wan S., Yi Q., Fan S. et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients // *Br. J. Haematol.* 2020;189(3):428-437. DOI: 10.1111/bjh.16659.
28. Mehta A.K., Gracias D.T., Croft M. TNF activity and T cells // *Cytokine.* 2018;101:14-18. DOI: 10.1016/j.cyt.2016.08.003.
29. Brooks D.G., Trifilo M., Edelmann K.H. et al. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence *in vivo* // *Nat. Med.* 2006;12(11):1301-1309. DOI: 10.1038/nm1492.
30. Malone J., Del Rosario Perez M., Friberg E.G. et al. Justification of CT for individual health assessment of asymptomatic persons: a World Health Organization Consultation // *J. Am. Coll. Radiol.* 2016;13(12A):1447-1457. DOI: 10.1016/j.jacr.2016.07.020.
31. D'Souza G., Springer G., Gustafson D. et al. COVID-19 symptoms and SARS-CoV-2 infection among people living with HIV in the US: the MACS/WIHS combined cohort study // *HIV Res. Clin. Pract.* 2020;21(5):130-139. DOI: 10.1080/25787489.2020.1844521.
32. Zumla A., Chan J.F.W., Azhar E., Hoc D.S.C., Yuen K.T. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2016;15(5):327-347. DOI: 10.1038/nrd.2015.37.
33. Chan K.S., Lai S.T., Chu C.M. et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study // *Hong Kong Med. J.* 2003;9(6):399-406.
34. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) // *Mil. Med. Res.* 2020;7(1):4. DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6.
35. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet.* 2020;396(10259):1345-1352.
36. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020;382(19):1787-1799.
37. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim WHO Solidarity Trial results // *N. Engl. J. Med.* 2021;384(6):497-511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
38. Del Amo J., Polo R., Moreno S. et al. The Spanish HIV/COVID-19 Collaboration. Incidence and severity of COVID-19 in HIV-positive persons receiving antiretroviral therapy: a cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2020;173(7):536-541. DOI: 10.7326/M20-3689.
39. Zanella I., Zizioli D., Castelli F., Quiros-Roldan E. Tenofovir, another inexpensive, well-known and widely available old drug repurposed for SARS-COV-2 infection? When less is better // *J. Med. Virol.* 2020;92(10):1777-1778. DOI: 10.1002/jmv.25881.
26. Stacey A.R., Norris P.J., Qin L. et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J. Virol.* 2009;83(8):3719-3733. DOI: 10.1128/JVI.01844-08.
27. Wan S., Yi Q., Fan S. et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br. J. Haematol.* 2020;189(3):428-437. DOI: 10.1111/bjh.16659.
28. Mehta A.K., Gracias D.T., Croft M. TNF activity and T cells. *Cytokine.* 2018;101:14-18. DOI: 10.1016/j.cyt.2016.08.003.
29. Brooks D.G., Trifilo M., Edelmann K.H. et al. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence *in vivo*. *Nat. Med.* 2006;12(11):1301-1309. DOI: 10.1038/nm1492.
30. Malone J., Del Rosario Perez M., Friberg E.G. et al. Justification of CT for individual health assessment of asymptomatic persons: a World Health Organization Consultation. *J. Am. Coll. Radiol.* 2016;13(12A):1447-1457. DOI: 10.1016/j.jacr.2016.07.020.
31. D'Souza G., Springer G., Gustafson D. et al. COVID-19 symptoms and SARS-CoV-2 infection among people living with HIV in the US: the MACS/WIHS combined cohort study. *HIV Res. Clin. Pract.* 2020;21(5):130-139. DOI: 10.1080/25787489.2020.1844521.
32. Zumla A., Chan J.F.W., Azhar E., Hoc D.S.C., Yuen K.T. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2016;15(5):327-347. DOI: 10.1038/nrd.2015.37.
33. Chan K.S., Lai S.T., Chu C.M. et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med. J.* 2003;9(6):399-406.
34. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil. Med. Res.* 2020;7(1):4. DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6.
35. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020;396(10259):1345-1352.
36. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(19):1787-1799.
37. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim WHO Solidarity Trial results. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(6):497-511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
38. Del Amo J., Polo R., Moreno S. et al. The Spanish HIV/COVID-19 Collaboration. Incidence and severity of COVID-19 in HIV-positive persons receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2020;173(7):536-541. DOI: 10.7326/M20-3689.
39. Zanella I., Zizioli D., Castelli F., Quiros-Roldan E. Tenofovir, another inexpensive, well-known and widely available old drug repurposed for SARS-COV-2 infection. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(5):454. DOI: 10.3390/ph14050454.

- infection // Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(5):454. DOI: 10.3390/ph14050454.
40. Dandachi D., Freytag J., Giordano T.P., Dang B.N. It is time to include telehealth in our measure of patient retention in HIV care // *AIDS Behav.* 2020;24(9):2463-2465. DOI: 10.1007/s10461-020-02880-8.
 41. Ridgway J.P., Schmitt J., Friedman E. et al. HIV care continuum and COVID-19 outcomes among people living with HIV during the COVID-19 pandemic, Chicago, IL // *AIDS Behav.* 2020;24(10):2770-2772. DOI: 10.1007/s10461-020-02905-2.
 42. Mgbako O., Miller E.H., Santoro A.F. et al. COVID-19, telemedicine, and patient empowerment in HIV care and research // *AIDS Behav.* 2020;24(7):1990-1993. DOI: 10.1007/s10461-020-02926-x.
 43. Galea S., Merchant R.M., Lurie N. The mental health consequences of COVID-19 and physical distancing: the need for prevention and early intervention // *JAMA Intern. Med.* 2020;180(6):817-818. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.1562.
 44. Lesko C.R., Bengtson A.M. HIV and COVID-19: intersecting epidemics with many unknowns // *Am. J. Epidemiol.* 2021;190(1):10-16. DOI: 10.1093/aje/kwaa158.
 45. ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к вакцинации от COVID-19. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/07/06/16948-aleksey-mazus-vich-infektsiya-ne-yavlyaetsya-protivopokazaniem-k-vaktsinatsii-ot-covid-19> (дата обращения: 22.04.2022).
 40. Dandachi D., Freytag J., Giordano T.P., Dang B.N. It is time to include telehealth in our measure of patient retention in HIV care. *AIDS Behav.* 2020;24(9):2463-2465. DOI: 10.1007/s10461-020-02880-8.
 41. Ridgway J.P., Schmitt J., Friedman E. et al. HIV care continuum and COVID-19 outcomes among people living with HIV during the COVID-19 pandemic, Chicago, IL. *AIDS Behav.* 2020;24(10):2770-2772. DOI: 10.1007/s10461-020-02905-2.
 42. Mgbako O., Miller E.H., Santoro A.F. et al. COVID-19, telemedicine, and patient empowerment in HIV care and research. *AIDS Behav.* 2020;24(7):1990-1993. DOI: 10.1007/s10461-020-02926-x.
 43. Galea S., Merchant R.M., Lurie N. The mental health consequences of COVID-19 and physical distancing: the need for prevention and early intervention. *JAMA Intern. Med.* 2020;180(6):817-818. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.1562.
 44. Lesko C.R., Bengtson A.M. HIV and COVID-19: intersecting epidemics with many unknowns. *Am. J. Epidemiol.* 2021;190(1):10-16. DOI: 10.1093/aje/kwaa158.
 45. HIV infection is not a contraindication to COVID-19 vaccination. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/07/06/16948-aleksey-mazus-vich-infektsiya-ne-yavlyaetsya-protivopokazaniem-k-vaktsinatsii-ot-covid-19> (accessed 22.04.2022).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Капустин Дмитрий Вячеславович – канд. мед. наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Краснова Елена Игоревна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3168-9309.

Хохлова Наталья Игоревна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Кузнецова Вера Гавриловна – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Тырышкин Александр Игоревич – студент 5-го курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Позднякова Лариса Леонидовна – канд. мед. наук, врач-инфекционист, главный врач ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry V. Kapustin – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Elena I. Krasnova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3168-9309.

Natalia I. Khokhlova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Vera G. Kuznetsova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Alexandr I. Tyryshkin – 5-year Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Larisa L. Pozdnyakova – Cand. Sci. (Med.), Infectious Diseases Physician, Chief Physician, City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia.

ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее — JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование.

Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: www.ngmu.ru/cozo/mos);

4) для сотрудников ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (далее — НГМУ) — *экспертное заключение* отдела координации федеральных программ, конкурсных проектов и инновационного развития управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ (см. www.ngmu.ru); для сторонних авторов — *направление на опубликование* на фирменном бланке организации, на базе которой выполнено оригинальное научное исследование, за подписью ответственного должностного лица.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Текст статьи набирается в текстовом редакторе Microsoft Word, Open Office и др., все поля 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Текст статьи необходимо направить в редакцию JSMS в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. текст.doc. Допускается отправка файлов в форматах doc, docx.

2. ФИО авторов набирается строчными буквами курсивом на русском языке. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

3. Город и название мест работы авторов оформляются строчными буквами курсивом на русском языке.

4. Статья должна содержать аннотацию на русском языке. В аннотации должны быть изложены цели исследования, основные процедуры, результаты оригинальных исследований и выводы. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова», после него до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному индексированию статьи в поисковых системах и системах цитирования. Аннотацию необходимо направить в редакцию JSMS вместе с текстом статьи в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. аннотация.doc. Также предоставляются сведения о каждом из авторов: фами-

лия, имя, отчество (полностью на русском языке и в транслитерации), ученые звания и ученая степень, должность, место работы, рабочий телефон и адрес электронной почты (e-mail). Сведения необходимы для обработки публикаций в базе данных Российского индекса научного цитирования и других системах цитирования. Аннотация, ключевые слова, информация об авторах и название учреждений должны быть также предоставлены на английском языке.

5. Таблицы помещаются в текст статьи. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте (например, табл. 1, табл. 2 и т. д.).

6. Рисунки вставляются в текст статьи, а также предоставляются в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif с разрешением не менее 300 dpi. Рисунки должны быть контрастными и четкими, буквы, цифры и символы на них должны быть различимы. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Фотографии людей не должны быть узнаваемыми, либо к ним должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте — рис. 1, рис. 2 и т. д. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски.

7. В тексте статьи используются следующие заголовки: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список литературы.

8. Используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не применяются сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому использованию этого сокращения в тексте.

9. Обязательно наличие списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются арабскими цифрами в квадратных скобках, в полном соответствии с нумерацией списка литературы. Ссылки в тексте статьи должны даваться последовательно по возрастанию: [1]...[2]...[3]... и т. д. Развернутое описание источника в списке литературы предоставляются по ГОСТ 7.0.5-2008. Список литературы должен содержать публикации за последние 5 лет. В списке литературы все информационные источники перечисляются в порядке их цитирования.

10. Редакция JSMS берет на себя присвоение каждой публикуемой статье номера УДК и осуществление полного перевода статьи на английский язык.

11. Статьи, не соответствующие указанным редакцией требованиям, к опубликованию не принимаются.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРИНИМАЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

1. Рукописи статей, поступивших в редакцию, направляются для рецензирования членам редакционного совета с целью их экспертной оценки на предмет соответствия требованиям JSMS и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рецензенты уведомляются о том, что в целях обеспечения авторских и других неимущественных прав присланные рукописи не подлежат разглашению, копированию, распространению. Рецензирование проводится анонимно.

При отказе в направлении на рецензирование представленной автором рукописи редакция направляет автору мотивированный ответ в электронном виде.

Редакция журнала по письменному запросу направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. Авторы обязаны учесть замечания рецензентов и внести в статью соответствующие исправления или предоставить мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

Редакционная коллегия принимает решение о возможности публикации статьи или отклоняет ее по результатам рецензирования.

Рецензии хранятся в редакции журнала в течение 5 лет с момента публикации.

2. Редакцией не допускаются к публикации:

— статьи, тематика которых не соответствует научному направлению журнала;

— статьи, авторы которых отказываются от технической доработки статей;

— статьи, авторы которых не внесли конструктивные замечания рецензента в текст статьи и не предоставили мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

В случае отклонения статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. Редакция JSMS не хранит рукописи, не принятые к печати. Рукописи, принятые к публикации, не возвращаются.

ISSN 2542-1174



9 772542 117003