

ISSN 2542-1174



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

Vol. 7
2023

1

**OPEN
ACCESS**

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Том 7, № 1 (2023)

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)

Локшин 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, клинического 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)

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

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

Карбышева Н.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

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)

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)

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

Сенькевич О.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии, неонатологии и пери-

натологии с курсом неотложной медицины, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Смагина И.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

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. Тюриной, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Филинко 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)

Хохлова З.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Новокузнецк)

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. 7, No. 1 (2023)Quaterly
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>

EDITORIAL BOARD

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 the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (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)

Karbysheva N.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

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)

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)

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)

Smagina I.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Neurosurgery with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

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 the 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)

Khokhlova Z.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Novokuznetsk)

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. Voynoyasenetsky (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. Voynoyasenetsky (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)

Lavrenteva 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

- Немчанинова О.Б., Симонова Е.П.** Дерматологические проявления, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией в остром и постостром периоде COVID-19 7
- Деришева Д.А., Яхонтов Д.А., Дуничева О.В.** Особенности течения ишемической болезни сердца в постковидном периоде 18
- Петрова Е.В., Попова Т.Ф., Грибачева И.А., Щепанкевич Л.А., Денисова О.А.** Оценка качества жизни у неоперированных больных молодого возраста после перенесенного субарахноидального кровоизлияния 31
- Бондарева Е.А., Решетников Д.В., Бурова Л.Г., Патрушев С.С., Захарова Л.Н., Евстропов А.Н., Шульц Э.Э.** Изучение антибактериальных свойств новых производных кофеина в отношении условно-патогенных бактерий *in vitro* 45
- Селиверстов П.В., Кириенко А.Н., Поздеева Н.А., Пичугина У.В.** Эффективность рентгенологических методов диагностики нестабильности позвоночно-двигательного сегмента в шейном отделе. 53
- Шебуняева Я.Ю., Нечунаева И.Н., Воронцова Е.В., Войтко М.С., Поспелова Т.И.** Оценка качества жизни больных лимфомой Ходжкина в дебюте заболевания и после перенесенной химиолучевой терапии 64
- Александрова Т.Н., Лямкина А.С., Михайлова Е.С., Аутеншлюс А.И., Поспелова Т.И.** Цитокиновый статус больных хроническим миелолейкозом 77
- Забанова В.Е., Ершов К.И., Селякова М.С., Леонов Н.П., Байкалов Г.И., Фурсова А.Ж., Надеев А.П., Мадонов П.Г.** Клеточный состав экспериментальной химической раны роговицы после воздействия пегилированными ферментами гиалуронидазы и субтилизина 89
- Позднякова А.Е.** Разработка технологической схемы производства и испытания спрея назального для лечения аллергического ринита 110
- Тильченко Д.А., Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Батищева Г.А., Кетова Е.С.** Влияние новых частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на морфологические показатели печени крыс с дексаметазоновым сахарным диабетом 118
- Клестер Е.Б., Елькомов В.А., Клестер К.В.** Сравнительный анализ динамики клинико-функциональных особенностей метаболического синдрома у больных ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию. 132

ОБЗОР

- Окунская Е.И., Сагитова Г.Р., Мурзова О.А., Долотказина Т.А., Долотказин А.С.** *Echinococcus granulosus*. Клинический случай 149

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

- Nemchaninova O.B., Simonova E.P.** Dermatological manifestations associated with a novel coronavirus infection in the acute and post-acute period of COVID-19. 7
- Derisheva D.A., Yakhontov D.A., Dunicheva O.V.** Features of the course of coronary artery disease in the post-COVID period 18
- Petrova E.V., Popova T.F., Gribacheva I.A., Shchepankevich L.A., Denisova O.A.** Assessment of the quality of life in non-operated young patients after subarachnoid hemorrhage 31
- Bondareva E.A., Reshetnikov D.V., Burova L.G., Patrushev S.S., Zakharova L.N., Evstropov A.N., Shults E.E.** Study of the antibacterial properties of new caffeine derivatives against opportunistic pathogenic bacteria *in vitro* 45
- Seliverstov P.V., Kirienko A.N., Pozdeeva N.A., Pichugina U.V.** The effectiveness of radiological methods for diagnosis of instability of the spinal motion segment in the cervical spinal region. 53
- Shebunyaeva Ya.Yu., Nechunaeva I.N., Vorontsova E.V., Voytko M.S., Pospelova T.I.** Quality of life assessment in patients with Hodgkin's lymphoma at disease onset and after chemoradiotherapy 64
- Aleksandrova T.N., Lyamkina A.S., Mikhailova E.S., Autenshlyus A.I., Pospelova T.I.** Cytokine profile of patients with chronic myeloid leukemia 77
- Zabanova V.E., Ershov K.I., Selyakova M.S., Leonov N.P., Baykalov G.I., Fursova A.Zh., Nadeev A.P., Madonov P.G.** Cellular composition of an experimental chemical injury of the cornea after exposure to PEGylated hyaluronidase and subtilisin enzymes. 89
- Pozdnyakova A.E.** Development of a process flow diagram for the manufacturing and testing of a nasal spray for allergic rhinitis treatment 110
- Tilchenko D.A., Bibik E.Yu., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Batishcheva G.A., Ketova E.S.** The effect of new partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives, on the liver morphological parameters in rats with dexamethasone-induced diabetes mellitus 118
- Klester E.B., Elykomov V.A., Klester K.V.** Comparative analysis of the dynamics of clinical and functional features of the metabolic syndrome in COPD patients who had a novel coronavirus infection. 132

REVIEW

- Okunskaya E.I., Sagitova G.R., Murzova O.A., Dolotkazina T.A., Dolotkazin A.S.** *Echinococcus granulosus*. Clinical case 149

Дерматологические проявления, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией в остром и постостром периоде COVID-19

О.Б. Немчанинова¹, Е.П. Симонова²

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

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Дерматологические проявления новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, отмечаются в разные периоды заболевания и иногда могут быть единственным проявлением COVID-19. Несмотря на то, что в настоящее время суточный прирост новых заболевших коронавирусной инфекцией в Российской Федерации небольшой, вопросы своевременной диагностики, лечения и профилактики COVID-19 сохраняют свою актуальность, а опыт, приобретенный за время пандемии, имеет неоценимое практическое значение.

Ц е л ь . Оценка дерматологических проявлений, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в острый период COVID-19 и в постковидный период.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено когортное несравнительное описательное исследование 120 чел. в возрасте 48–72 года (44 мужчины, 76 женщин), перенесших COVID-19 не ранее чем 12 нед назад.

Р е з у л ь т а т ы . Изменения кожи и ее придатков отмечались у 72 (60 %) пациентов. У 7 (9.7 %) чел. дерматологические симптомы появились в острый период COVID-19 и были представлены крапивницей, перниоподобными изменениями кожи стоп, отеком эритемой лица и груди, зудом и гиперестезией кожи. В двух случаях высыпания на коже предшествовали появлению респираторных признаков коронавирусной инфекции. Дерматологические проявления постковидного синдрома имели место у 94.4 % больных, из них в 60.3 % случаев диагностирована диффузная алопеция, в 48.5 % – ксероз кожи с зудом и/или парестезией, в 23.5 % – онихопатии, в 14.7 % – впервые возникшие дерматозы, в 38.2 % случаев – сочетание нескольких дерматологических патологий.

З а к л ю ч е н и е . Среди поражений кожи, ассоциированных с COVID-19, можно выделить симптомы, типичные для острого периода заболевания, и признаки, характерные для постковидного синдрома. Манифестация дерматологических симптомов в острый период COVID-19 может служить индикатором инфекции, способствуя ее своевременной диагностике. Знания о дерматологических проявлениях постковидного синдрома позволят правильно провести диагностический поиск и назначить адекватное лечение.

Ключевые слова: COVID-19, вирус SARS-CoV-2, дерматологические проявления, постковидный синдром.

Образец цитирования: Немчанинова О.Б., Симонова Е.П. Дерматологические проявления, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией в остром и постостром периоде COVID-19 // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):7-17. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-7-17

Поступила в редакцию 29.06.2022
Прошла рецензирование 13.09.2022
Принята к публикации 27.09.2022

Автор, ответственный за переписку
Немчанинова Ольга Борисовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: obnemchaninova@mail.ru

Received 29.06.2022
Revised 13.09.2022
Accepted 27.09.2022

Corresponding author
Olga B. Nemchaninova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: obnemchaninova@mail.ru

Dermatological manifestations associated with a novel coronavirus infection in the acute and post-acute period of COVID-19

O.B. Nemchaninova¹, E.P. Simonova²

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

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Dermatological manifestations of a novel coronavirus infection caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are observed in the different periods of the disease, and can sometimes be the only manifestation of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Despite the fact that at present the daily increase in new cases of coronavirus infection in the Russian Federation is small, the issues of timely diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 remain relevant, and the experience gained during the pandemic is of invaluable practical importance.

A i m . Evaluation of dermatological manifestations associated with a novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 in the acute period of COVID-19 and post-acute one.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A cohort non-comparative descriptive study of 120 people aged 48–72 years (44 men, 76 women), who had COVID-19 no earlier than 12 weeks ago, was carried out.

R e s u l t s . Changes in the skin and its appendages were observed in 72 (60%) patients. In 7 (9.7%) people, dermatological symptoms appeared during the acute period of COVID-19 and were represented by urticaria, pernio-like skin lesions of the feet, edematous erythema of the face and chest, itching and hyperesthesia of the skin. In two cases, skin rashes preceded the onset of respiratory signs of coronavirus infection. Dermatological manifestations of post-COVID syndrome occurred in 94.4% of patients, of which diffuse alopecia was diagnosed in 60.3% of cases, skin xerosis with itching and/or paresthesia in 48.5%, onychopathy in 23.5%, new-onset dermatoses in 14.7%, and in 38.2% of cases – a combination of several dermatological disorders.

C o n c l u s i o n . Among the skin lesions associated with COVID-19, we can identify symptoms typical of the acute period of the disease and signs characteristic of post-COVID syndrome. The dermatological manifestation during the acute period of COVID-19 can serve as an indicator of infection, contributing to its timely diagnosis. Knowledge of the dermatological manifestations of post-COVID syndrome will allow us to correctly conduct a diagnostic search and prescribe adequate treatment.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, dermatological manifestations, post-COVID syndrome.

Citation example: Nemchaninova O.B., Simonova E.P. Dermatological manifestations associated with a novel coronavirus infection in the acute and post-acute period of COVID-19. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):7-17. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-7-17

ВВЕДЕНИЕ

Частота встречаемости дерматологических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), весьма вариабельна и составляет, по данным литературы, от 0.2 % в первых публикациях до 35 % по более поздним оценкам [1–12]. Такой большой разброс в значениях обусловлен тем, что в более ранних исследованиях не было учтено, что дерматологические симптомы могут возникать и на поздних стадиях инфекционного процесса, в том числе после того, как другие типичные вирусные проявления уже регрессировали [13]. Кроме того, имеет значение и то, что диагностика изменений со стороны кожи и ее придатков не всегда проводилась с участием врача-дерматолога [3].

INTRODUCTION

The frequency of occurrence of dermatological manifestations of a novel coronavirus infection COVID-19 (coronavirus disease 2019) caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is highly variable and, according to the literature, ranges from 0.2% in the first publications to 35% in later ones [1–12]. Such a wide spread in values is due to the fact that earlier studies did not take into account that dermatological symptoms can also occur at the later stages of the infectious process, including after other typical manifestations of viral infection have already regressed [13]. In addition, it is also important that the diagnosis of changes in the skin and its appendages was not always performed with the participation of a dermatologist [3]. Potekaev et al. proposed a classification of dermato-

Н.Н. Потекаевым с соавт. была предложена следующая классификация дерматологических проявлений COVID-19: 1-я группа – ангииты кожи; 2-я группа – кореподобные сыпи и инфекционные эритемы; 3-я группа – папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай; 4-я группа – папуло-везикулезные высыпания; 5-я группа – токсикодермии; 6-я группа – крапивница; 7-я группа – искусственные поражения кожи [3, 14].

За период пандемии появилось достаточно большое количество публикаций с описанием частоты и клинических характеристик дерматологических симптомов COVID-19. Так, например, пятнисто-папулезные высыпания встречаются у 21–87 % пациентов с коронавирусной инфекцией; перниоподобные изменения кожи (псевдо-обморожения) появляются у 74–100 % детей и подростков, у молодых людей – в 40 % случаев, а у лиц более старшего возраста – лишь в 15 % случаев. Частота развития COVID-19-ассоциированной крапивницы колеблется в пределах от 10 до 30 %, везикулезно-буллезной сыпи – от 6 до 35 %. У 3–6 % пациентов выявляются поражения в виде сетчатого ливедо, у 1.5–4 % – пятнисто-геморрагическая сыпь, у 14 % – гемангиомы, у 35 % – склероз кожи, у 6 % – некроз кожи, многоформная экссудативная эритема описана с частотой от 4 до 28 %, причем чаще у детей [1, 10, 11, 15–21]. Кроме того, описаны случаи поражения слизистой оболочки полости рта и конъюнктивы [22–24]. Довольно часто при коронавирусной инфекции COVID-19 страдают придатки кожи – волосы и ногти [11]. В частности, алопеция диагностируется у 17–80.6 % пациентов [11, 25, 26], являясь одним из наиболее распространенных дерматологических симптомов постковидного синдрома [25, 26], а ониходистрофии – более чем у трети больных [26].

Дерматологические поражения могут манифестировать в разные периоды заболевания: в 12.5–15 % случаев они были первыми симптомами COVID-19, предшествовали началу лихорадки и другим системным признакам. Так, по результатам проспективного общенационального консенсусного исследования 375 случаев кожных проявлений COVID-19, проведенного в Испании, у 15 % пациентов появлялись везикулезные высыпания на ранней стадии инфекционного процесса, предшествуя другим симптомам заболевания [20]. Однако в большинстве случаев (у 59–69.4 % пациентов) кожные проявления возникали на поздних стадиях инфицирования SARS-CoV-2, после появления других признаков COVID-19 [10, 13, 15, 18, 20, 22], и были

logical manifestations of COVID-19: group 1 – cutaneous vasculitis; group 2 – morbilliform rashes and infectious erythema; group 3 – papulosquamous rashes and pityriasis rosea; group 4 – papulovesicular rashes; group 5 – toxicodermias; group 6 – urticaria; group 7 – artificial skin lesions [3, 14].

During the pandemic, a fairly large number of publications have appeared describing the frequency and clinical characteristics of dermatological symptoms of COVID-19. So, for example, maculopapular rashes occur in 21–87% of patients with coronavirus infection; pernio-like skin changes (pseudochilblains) appear in 74–100% of children and adolescents, in young people in 40% of cases, and in older people only in 15% of cases. The incidence of COVID-19-associated urticaria ranges from 10 to 30%, vesiculobullous rash – from 6 to 35%. In 3–6% of patients, lesions in the form of livedo reticularis are detected, in 1.5–4% – macular and hemorrhagic rash, in 14% – hemangiomas, in 35% – skin xerosis, in 6% – skin necrosis, exudative erythema multiforme is from 4 to 28% of cases, more often in children [1, 10, 11, 15–21]. In addition, cases of lesions on the oral mucosa and conjunctiva have been described [22–24]. Quite often, skin appendages, such as hair and nails, are affected by COVID-19 infection [11]. In particular, in 17–80.6% of patients an alopecia is diagnosed [11, 25, 26], being one of the most common dermatological symptoms of post-COVID syndrome [25, 26], as well as onychodystrophy in more than a third of patients [26].

Cutaneous lesions can manifest in different periods of the disease: in 12.5–15% of cases, they were the first symptoms of COVID-19, and preceded the onset of fever and other systemic signs. Thus, according to the results of a prospective nationwide consensus study of 375 cases of skin manifestations of COVID-19, conducted in Spain, vesicular rashes appeared in 15% of patients at an early stage of the infectious process, preceding other symptoms of the disease [20]. However, in most cases (in 59–69.4% of patients), skin manifestations occurred in the late stages of SARS-CoV-2 infection, following other signs of COVID-19 [10, 13, 15, 18, 20, 22], and were represented by purpura, urticaria, pseudochilblains, as well as maculopapular, papulosquamous and vesiculobullous rashes [17, 18, 20, 27]. Post-COVID lesions of the skin are most often manifested by signs of vasculitis, toxicodermia, and urticaria [28].

It should be emphasized that skin lesions may be the only manifestation of coronavirus infection. According to Fernandez-Nieto et al., the frequency of such cases exceeds 8% of the total number of patients

представлены пурпурой, крапивницей, псевдооморожениями, а также макуло-папулезными, папуло-сквамозными и везикуло-буллезными высыпаниями [17, 18, 20, 27]. Постковидные поражения кожных покровов чаще всего проявляются признаками васкулита, токсикодермии, крапивницы [28].

Следует подчеркнуть, что кожные проявления могут быть единственным проявлением коронавирусной инфекции. По данным D. Fernandez-Nieto et al., частота таких случаев превышает 8 % от общего числа пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 [18]. Например, описан клинический случай, когда первым и единственным симптомом COVID-19 в период манифестации заболевания являлась крапивница [29], а у 21.3–55 % пациентов единственным симптомом COVID-19 были перниоподобные изменения кожи [27, 30].

В патогенезе развития дерматологических проявлений COVID-19 выделяют несколько механизмов: иммунный ответ непосредственно на вирусные нуклеотиды (лимфоцитарный васкулит) и реакция на системные процессы, вызванные вирусом (активация тучных клеток, клеток Лангерганса, системы комплемента и прокоагулянтной среды) [1, 11, 31]. При гистологическом исследовании кожи больных новой коронавирусной инфекцией определяются микроангиопатии в виде деструктивно-продуктивного тромбоваскулита [32].

Несмотря на то, что в настоящее время суточный прирост новых заболевших коронавирусной инфекцией в Российской Федерации небольшой, вопросы своевременной диагностики, лечения и профилактики COVID-19 сохраняют свою актуальность, а опыт, приобретенный за время пандемии, имеет неоценимое практическое значение.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка дерматологических проявлений, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в острый период COVID-19 и не ранее чем через 12 нед после перенесенного заболевания (в постковидный период).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН (Новосибирск) проведено когортное несравнительное описательное исследование 120 чел. в возрасте от 48 до 72 лет, из них

with a confirmed diagnosis of COVID-19 [18]. For example, a clinical case has been described where the first and only symptom of COVID-19 during manifestation of the disease was urticaria [29], and in 21.3–55% of patients, the only symptom of COVID-19 was pernio-like skin changes [27, 30].

In the pathogenesis of dermatological manifestations of COVID-19, several mechanisms are distinguished: an immune response directly to viral nucleotides (lymphocytic vasculitis) and a reaction to systemic processes caused by the virus (activation of mast cells, Langerhans cells, the complement system and procoagulant environment) [1, 11, 31]. Histological examination of the skin of patients with a novel coronavirus infection reveals microangiopathy in the form of destructive-productive thrombovasculitis [32].

Despite the fact that at present the daily increase in new cases of coronavirus infection in the Russian Federation is small, the issues of timely diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 remain relevant, and the experience gained during the pandemic is of invaluable practical importance.

AIM OF THE RESEARCH

Evaluation of dermatological manifestations associated with a novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 during the acute period of COVID-19 and not earlier than 12 weeks after the disease (in the post-COVID period).

MATERIALS AND METHODS

A cohort non-comparative descriptive study of 120 people aged 48 to 72 years, of which 44 (36.7%) men and 76 (63.3%) women ($p < 0.01$) who had COVID-19 no earlier than 12 weeks ago, was carried out at the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk). Symptoms of the acute period of the disease were evaluated by anamnesis data obtained during an interview of patients and an analysis of medical records. Statistical processing included the description and analysis of quantitative and qualitative data obtained during the examination and the interview of patients. To assess the relationship between the parameters, the Student's t -test and the Mann-Whitney U -test were used (U_{emp} is the empirical value of U).

RESULTS

Changes in the skin and its appendages occurred in 72 out of 120 patients, which accounted for 60%.

44 (36.7 %) мужчины и 76 (63.3 %) женщин ($p < 0.01$), перенесших COVID-19 не ранее чем 12 нед назад. Оценка симптомов острого периода заболевания проводилась на основании анамнестических данных, полученных при опросе пациентов, и анализа медицинских карт. Статистическая обработка включала описание и анализ количественных и качественных данных, полученных при осмотре и опросе пациентов. Для оценки взаимосвязи между параметрами использовались t -критерий Стьюдента и U -критерий Манна – Уитни ($U_{\text{эмп}}$ – эмпирическое значение U).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменения кожи и ее придатков имели место у 72 из 120 пациентов, находившихся под наблюдением, что составило 60 %. Доля женщин была в 2.8 раза больше, чем мужчин (53 женщины против 19 мужчин).

У 7 (9.7 %) чел. дерматологические симптомы появились в острый период COVID-19. При этом у двоих высыпания в виде крапивницы и перниоподобных изменений кожи стоп по типу псевдообморожения (симптом «ковидных пальцев») возникли за 2–3 дня до появления респираторных признаков коронавирусной инфекции. В остальных 5 случаях изменения кожи и слизистых оболочек манифестировали одновременно с другими симптомами COVID-19 и были представлены уртикарными высыпаниями, разлитой отечной эритемой лица и груди, генерализованным зудом и гиперестезией кожи. Следует отметить, что у троих пациентов дерматологические симптомы COVID-19, появившиеся в острый период заболевания, затем регрессировали, но в постковидном периоде вновь развилась дерматологическая патология, но уже другого характера. У 65 (90.3 %) пациентов изменения кожи и ее придатков впервые появились в постковидный период. Таким образом, дерматологические признаки постковидного синдрома имели место у 68 (94.4 %) больных.

В группе больных с манифестацией дерматологической симптоматики в острый период COVID-19 у 4 пациентов регистрировались единичные или множественные зудящие уртикарные высыпания. Перниоподобные поражения кожи стоп («ковидные пальцы») имели место у 3 чел., причем в одном случае они сочетались с инфекционной эритемой на груди и лице и с поражением слизистой оболочки полости рта в виде гиперемии и микровезикул на слизистой нёба.

The share of women was 2.8 times higher than that of men (53 women versus 19 men).

In 7 (9.7%) patients dermatological symptoms appeared during the acute period of COVID-19. At the same time, rashes in the form of urticaria and pernio-like skin lesions (pseudochilblains) on the feet appeared in two people 2–3 days before the onset of respiratory signs of coronavirus infection. In the remaining 5 cases, changes in the skin and mucous membranes manifested simultaneously with other symptoms of COVID-19 and were represented by urticarial, diffuse edematous erythema of the face and chest, generalized pruritus, and hyperesthesia of the skin. It should be noted that in three patients, the dermatological symptoms of COVID-19, which appeared in the acute period of the disease, then regressed, but in the post-COVID period, dermatological pathology developed again, but of a different nature. In 65 (90.3%) patients, changes in the skin and its appendages first appeared in the post-COVID period. Thus, cutaneous signs of post-COVID syndrome occurred in 68 (94.4%) patients.

In the group of patients with dermatological symptoms in the acute period of COVID-19, 4 patients had single or multiple itchy urticarial rashes. Pernio-like lesions of the skin of the feet occurred in 3 patients, and in one case they were combined with infectious erythema on the chest and face, and with lesions of the oral mucosa in the form of hyperemia and microvesicles on the palatal mucosa.

In the post-COVID period, the leading pathology of the skin and its appendages was diffuse alopecia, which was detected in 41 patients (more often in women), which accounted for 60.3% of the total number of this group. Clinical signs of skin xerosis were noted in 33 (48.5 %) cases and were accompanied by skin itching and/or paresthesia in the form of tingling, burning, creeping sensations. In 16 (23.5%) people dermatological symptoms of post-COVID syndrome were onychopathy, which in 10 (62.5%) patients was represented by thinning and fragility of the nail plates. In addition, by 2 cases of each type of onychodystrophy – in the form of Beau lines and longitudinal ridges on the nail, as well as by 1 case of cyanosis of the nail bed and leukonychia were diagnosed.

In 10 people with confirmed SARS-CoV-2 infection in the history, dermatoses were diagnosed that first appeared at least 12 weeks after recovery from COVID-19, which accounted for 14.7% of the total number of patients who had cutaneous signs of post-COVID syndrome. Among them, in 2 people allergic

В постковидном периоде лидирующей по частоте патологией кожи и ее придатков оказалась диффузная алопеция, которая была выявлена у 41 пациента (чаще у женщин), что составило 60.3 % от общей численности этой группы. Клинические признаки ксероза кожи отмечались в 33 (48.5 %) случаях и сопровождалась зудом кожи и/или парестезией в виде ощущений покалывания, жжения, «ползания мурашек». У 16 (23.5 %) чел. дерматологическими симптомами постковидного синдрома явились онихопатии, которые у 10 (62.5 %) пациентов были представлены истончением и ломкостью ногтевых пластин. Кроме того, было диагностировано по 2 случая ониходистрофии в виде линий Бо и продольных борозд ногтя и по 1 случаю цианоза ногтевого ложа и лейконихии.

У 10 чел. с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе были диагностированы дерматозы, впервые возникшие спустя не менее чем 12 нед после выздоровления от COVID-19, что составило 14.7 % от общего числа пациентов, имевших дерматологические признаки постковидного синдрома. Среди них у 2 чел. был верифицирован аллергический дерматит, у 2 – себорейный дерматит, у остальных были диагностированы множественные гемангиомы, сочетание гемангиом и васкулита, холодовая крапивница, идиопатическая экзема кистей, кандидоз крупных складок и гиперпигментация кожи лица (по 1 случаю). Следует отметить, что у 26 чел. (38.2 % от общего числа пациентов с постковидными изменениями кожи и ее придатков) регистрировались сочетания нескольких дерматологических проявлений. Чаще всего имело место сочетание алопеции с другими симптомами. Так, алопеция сочеталась с ксерозом кожи у 21 больного (80.8 % от общего количества случаев сочетанной патологии), с онихопатиями – у 7 (26.9 %), с высыпаниями на коже – у 4 (15.4 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования была выявлена высокая частота встречаемости дерматологических проявлений новой коронавирусной инфекции – в 60 % случаев, что объясняется основными механизмами возникновения кожных нарушений при COVID-19. Патогенез этих состояний изучен недостаточно, однако, исходя из данных литературы, правомочными считаются несколько теорий. Во-первых, вирус SARS-CoV-2 вызывает развитие лимфоцитарного васкулита, который индуцируется циркулирующими иммунными комплексами, активирующими цитокины [15].

dermatitis was verified, 2 had seborrheic dermatitis, the rest were diagnosed with multiple hemangiomas, a combination of hemangiomas and vasculitis, cold urticaria, idiopathic eczema of the hands, candidiasis of large folds and hyperpigmentation of the skin of the face (1 case each). It should be noted that 26 people (38.2% of the total number of patients with post-COVID changes in the skin and its appendages), the combinations of several dermatological disorders were recorded. Most often there was a combination of alopecia with other symptoms. Thus, alopecia was combined with skin xerosis in 21 patients (80.8% of the total number of cases with combined pathology), with onychopathy – in 7 (26.9%), with skin rashes – in 4 (15.4%).

DISCUSSION

The study revealed a high frequency of occurrence of dermatological manifestations of a novel coronavirus infection – in 60% of cases, which is explained by the main mechanisms of skin disorders in COVID-19. The pathogenesis of these conditions is not well understood, however, based on the literature data, several theories are considered valid. First, the SARS-CoV-2 virus causes the development of lymphocytic vasculitis, which is induced by circulating immune complexes that activate cytokines [15]. Second, the immune response to SARS-CoV-2 infection causes the activation of Langerhans cells, which in turn leads to vasodilation and spongiosis [33]. A significant role is also played by the development of microthrombosis, which leads to a decrease in blood flow to the system of skin microcirculatory vessels, hypoxia, and the associated accumulation of deoxygenated blood in the venous plexuses [34]. And, finally, activation of the hemocoagulation cascade with the development of infection-mediated disseminated intravascular coagulation is possible [35].

Dermatological symptoms were diagnosed by us in the different periods of the disease, but in most cases, skin manifestations occurred in the post-COVID period, which corresponds to the data of other authors [10, 11, 13, 15, 18, 20, 22, 25].

Evaluation of clinical data showed that the dermatological symptoms of a novel coronavirus infection differ in clinical polymorphism, can combine with each other and manifest themselves as changes in the skin and its appendages, as well as in visible mucous membranes. According to the results of this study, which are consistent with the literature data, mucosal lesions are typical only for the acute period of COVID-19, and lesions of the skin appendages are typical for the post-COVID period [11, 22–26].

Во-вторых, иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 вызывает активацию клеток Лангерганса, что, в свою очередь, приводит к вазодилатации и спонгиозу [33]. Значимая роль отводится и развитию микротромбозов, приводящих к уменьшению притока крови к системе кожных микроциркуляторных сосудов, гипоксии и к связанному с ней накоплению дезоксигенированной крови в венозных сплетениях [34]. И, наконец, возможна активация каскада гемокоагуляции с развитием инфекционно-опосредованного ДВС-синдрома [35].

Дерматологические признаки диагностировались нами в разные периоды заболевания, но в большинстве случаев кожные проявления возникли в постковидный период, что соответствует данным других авторов [10, 11, 13, 15, 18, 20, 22, 25].

Оценка клинических данных показала, что дерматологические симптомы новой коронавирусной инфекции отличаются клиническим полиморфизмом, могут сочетаться между собой и проявляться изменениями как со стороны кожи и ее придатков, так и видимых слизистых оболочек. По результатам настоящего исследования, согласующимися с данными литературы, поражение слизистых оболочек характерно только для острого периода COVID-19, а поражение придатков кожи – для постковидного периода [11, 22–26].

Самыми распространенными дерматологическими признаками постковидного синдрома были алопеция и ксероз кожи, что не противоречит результатам других исследований [25, 26, 36]. Онихопатии встречались почти у четверти пациентов и были следствием нарушения микроциркуляции в области ногтевого матрикса. При этом более чем в половине случаев имело место истончение и ломкость ногтевых пластин.

Изменения волос и ногтей объясняются тем, что после перенесенной инфекции COVID-19 наблюдается имунотромбоз, постковидный васкулит микро- и макрососудов в бассейне кожи и ее придатков. Отсутствие убедительной связи между высокой температурой и алопецией ($U_{\text{эмп}} = 656$) также дает возможность полагать, что COVID-19-ассоциированные поражения придатков кожи – это не результат интоксикации организма, а процесс, связанный с нарушениями микроциркуляции в коже, нарушением трофики волосяных фолликулов и матрикса ногтя, а также с системным характером воспаления [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражения кожи являются частым клиническим симптомом новой коронавирусной инфек-

The most common dermatological manifestations of post-COVID syndrome were alopecia and skin xerosis, which does not contradict the results of other studies [25, 26, 36]. Onychopathies occurred in almost a quarter of patients, and were the result of impaired microcirculation in the nail matrix. At the same time, thinning and fragility of the nail plates occurred in more than half of the cases.

Changes in hair and nails are explained by the fact that after COVID-19 infection, immunothrombosis, post-COVID vasculitis of micro- and macrovessels of the skin and its appendages are observed. The absence of a convincing relationship between high fever and alopecia ($U_{\text{эмп}} = 656$) also suggests that COVID-19-associated lesions of the skin appendages are not the result of intoxication of the body, but a process associated with impaired microcirculation in the skin, impaired trophism of hair follicles and the nail matrix, as well as with the systemic nature of inflammation [11].

CONCLUSION

Skin lesions is a common clinical set of symptoms of a novel coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus, which is confirmed by observations made during the COVID-19 pandemic. Skin rashes can appear at different stages of the disease. They can be divided into two groups: skin symptoms associated with the acute period of the infectious process, and changes in the skin and its appendages, characteristic of post-COVID syndrome. Considering the data we obtained, that in almost 10% of cases dermatological symptoms manifested during the acute period of COVID-19, sometimes even preceding the appearance of respiratory signs of coronavirus infection, skin manifestations of the disease can serve as an indicator of infection, contributing to its timely diagnosis. The knowledge of the dermatological manifestations of post-COVID syndrome will allow to correctly conduct a diagnostic search and prescribe adequate treatment.

Financing. The article was prepared based on the results of the implementation of the budget topic under state assignment No. 122031700094-5 “Epidemiological monitoring of population health and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms for the development of common diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment.”

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

ции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, что подтверждают наблюдения, сделанные в период пандемии COVID-19. Высыпания на коже могут появляться в различные сроки заболевания. Их можно разделить на две группы: кожные симптомы, ассоциированные с острым периодом инфекционного процесса, и изменения кожи и ее придатков, характерные для постковидного синдрома. Учитывая полученные нами данные о том, что почти в 10 % случаев дерматологические симптомы манифестировали в острый период COVID-19, даже иногда предшествуя появлению респираторных признаков коронавирусной инфекции, кожные проявления заболевания могут служить индикатором инфекции, способствуя ее своевременной диагностике. Знания о дерматологических проявлениях постко-

видного синдрома позволят правильно провести диагностический поиск и назначить адекватное лечение.

Финансирование. Статья подготовлена по результатам выполнения бюджетной темы по государственному заданию № 122031700094-5 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Хрянин А.А., Стуров В.Г., Надеев А.П., Бочарова В.К. Дерматологические проявления при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19). Обзор литературы // Тромбоз, гемостаз и реология. 2021;2:30-37.
- Кибанова В.Е. Особенности течения новой коронавирусной инфекции в современных условиях // Естественные науки и медицина: теория и практика: сб. науч. трудов. Новосибирск, 2021. С. 16–20.
- Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Проценко Д.Н. и др. Клиническая характеристика кожных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 // Клин. дерматология и венерология. 2020;19(3):271-286. DOI: 10.17116/klinderma202019031271.
- Медведева Т.В., Леина Л.М. XXIX Конгресс Европейской Академии Дерматовенерологии (EADV) // Проблемы мед. микологии. 2021;23(1):57-58.
- Филимонкова Н.Н., Байтяков В.В., Темирбулатова А.Р. Дерматологические аспекты новой коронавирусной инфекции // Совр. проблемы науки и образования. 2021;3:186. DOI: 10.17513/spno.30866.
- Mahé A., Birckel E., Krieger S., Merklen C., Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019 // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020;34(6):246-247. DOI: 10.1111/jdv.16471.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020;382(18):1708-1720. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2002032.
- Visconti A., Bataille V., Rossi N. et al. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection // Br. J. Dermatol. 2021;184(5):880-887. DOI: 10.1111/bjd.19807.
- Gül Ü. COVID-19 and dermatology // Turk. J. Med. Sci. 2020;50(8):1751-1759. DOI: 10.3906/sag-2005-182.

REFERENCES

- Khryanin A.A., Sturov V.G., Nadeev A.P., Bocharova V. Dermatological manifestations in novel coronavirus infection COVID-19. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2021;2:30-37. (In Russ.)
- Kibanova V.E. (2021). Features of the course of a novel coronavirus infection in present day conditions. *Natural Sciences and Medicine: Theory and Practice: a collection of scientific papers*. Novosibirsk. P. 16–20. (In Russ.)
- Potekaev N.N., Zhukova O.V., Protsenko D.N. et al. Clinical characteristics of skin manifestations with the novel coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(3):271-286. DOI: 10.17116/klinderma202019031271. (In Russ.)
- Medvedeva T.V., Leina L.M. XXIX Congress of European Academy of Dermatology and Venereology. *Problems in Medical Mycology*. 2021;23(1):57-58. (In Russ.)
- Filimonkova N.N., Baytyakov V.V., Temirbulatova A.R. Dermatological aspects of a novel coronavirus infection. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;3:186. DOI: 10.17513/spno.30866. (In Russ.)
- Mahé A., Birckel E., Krieger S., Merklen C., Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2020;34(6):246-247. DOI: 10.1111/jdv.16471.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*. 2020;382(18):1708-1720. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2002032.
- Visconti A., Bataille V., Rossi N. et al. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Br. J. Dermatol*. 2021;184(5):880-887. DOI: 10.1111/bjd.19807.
- Gül Ü. COVID-19 and dermatology. *Turk. J. Med. Sci*. 2020;50(8):1751-1759. DOI: 10.3906/sag-2005-182.

10. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(5):e212-e213. DOI: 10.1111/jdv.16387.
11. Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия: методические рекомендации (утверждены на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021). URL: https://rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/Therapy_pril_block.pdf (дата обращения: 21.10.2022).
12. Зыков К.А., Стадников А.С., Тамразова О.Б., Синицын Е.А. Кожные проявления при COVID-19 // *Клин. дерматология и венерология.* 2021;20(4):50-54. DOI: 10.17116/klindermat20212004150.
13. Madigan L.M., Micheletti R.G., Shinkai K. How dermatologists can learn and contribute at the leading edge of the COVID-19 global pandemic // *JAMA Dermatol.* 2020;156(7):733-734. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1438.
14. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации (версия 15, 22.02.2022); Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <https://www.p8spb.ru/dok/pre22.pdf> (дата обращения: 10.04.2022).
15. Sachdeva M., Gianotti R., Shah M. et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature // *J. Dermatol. Sci.* 2020;98(2):75-81. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011.
16. Marzano A.V., Genovese G., Fabbrocini G. et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(1):280-285. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.044.
17. Daneshgaran G., Dubin D.P., Gould D.J. Cutaneous manifestations of COVID-19: an evidence-based review // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020;21(5):627-639. DOI: 10.1007/s40257-020-00558-4.
18. Fernandez-Nieto D., Jimenez-Cauhe J., Suarez-Valle A. et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(1):e61-e63. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.093.
19. Bouaziz J.D., Duong T.A., Jachiet M. et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;34(9):e451-e452. DOI: 10.1111/jdv.16544.
20. Galván Casas C., Català A., Carretero Hernández G. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases // *Br. J. Dermatol.* 2020;183(1):71-77. DOI: 10.1111/bjd.19163.
21. Larenas-Linnemann D., Luna-Pech J., Navarrete-Rodríguez E.M. et al. Cutaneous manifestations related to COVID-19 immune dysregulation in the pediatric age group // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2021;21(2):13(2021). DOI: 10.1007/s11882-020-00986-6.
22. Freeman E.E., McMahon D.E., Lipoff J.B. et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(4):1118-1129. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.
10. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(5):e212-e213. DOI: 10.1111/jdv.16387.
11. Features of the course of long COVID. Therapeutic and rehabilitation measures: guidelines (approved at the XVI National Congress of Therapists on 18.11.2021). URL: https://rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/Therapy_pril_block.pdf (accessed 21.10.2022).
12. Zikov K.A., Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Sinitsyn E.A. Cutaneous manifestations in COVID-19. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2021;20(4):50-54. DOI: 10.17116/klindermat20212004150. (In Russ.)
13. Madigan L.M., Micheletti R.G., Shinkai K. How dermatologists can learn and contribute at the leading edge of the COVID-19 global pandemic. *JAMA Dermatol.* 2020;156(7):733-734. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1438.
14. Prevention, diagnosis and treatment of a novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 15 (22.02.2022). URL: <https://www.p8spb.ru/dok/pre22.pdf> (accessed 10.04.2022).
15. Sachdeva M., Gianotti R., Shah M. et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J. Dermatol. Sci.* 2020;98(2):75-81. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011.
16. Marzano A.V., Genovese G., Fabbrocini G. et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(1):280-285. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.044.
17. Daneshgaran G., Dubin D.P., Gould D.J. Cutaneous manifestations of COVID-19: an evidence-based review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020;21(5):627-639. DOI: 10.1007/s40257-020-00558-4.
18. Fernandez-Nieto D., Jimenez-Cauhe J., Suarez-Valle A. et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(1):e61-e63. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.093.
19. Bouaziz J.D., Duong T.A., Jachiet M. et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;34(9):e451-e452. DOI: 10.1111/jdv.16544.
20. Galván Casas C., Català A., Carretero Hernández G. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br. J. Dermatol.* 2020;183(1):71-77. DOI: 10.1111/bjd.191621.
21. Larenas-Linnemann D., Luna-Pech J., Navarrete-Rodríguez E.M. et al. Cutaneous manifestations related to COVID-19 immune dysregulation in the pediatric age group. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2021;21(2):13(2021). DOI: 10.1007/s11882-020-00986-6.
22. Freeman E.E., McMahon D.E., Lipoff J.B. et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(4):1118-1129. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016.
23. Rekhtman S., Tannenbaum R., Strunk A. et al. Mucocutaneous disease and related clinical characteristics in hospitalized children and adolescents with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children.

23. Rekhtman S., Tannenbaum R., Strunk A. et al. Mucocutaneous disease and related clinical characteristics in hospitalized children and adolescents with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021;84(2):408-414. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.10.060.
24. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // *Lancet.* 2020;395(10237):1607-1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
25. Хисматулина И.М., Файзуллина Е.В., Гусарова Е.С. Клинический случай поражения кожи лица и волосистой части головы у пациента, перенесшего COVID-19 // *Клин. дерматология и венерология.* 2021;20(5):43-48. DOI: 10.17116/klinderma20212005143.
26. Проценко Т.В., Проценко О.А. Кожные проявления постковидного синдрома // *Торсуевские чтения: науч.-практ. журн. по дерматологии, венерологии и косметологии.* 2020;4(3):21-22.
27. Freeman E.E., McMahon D.E., Lipoff J.B. et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: a case series of 318 patients from 8 countries // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):486-492. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.109.
28. Lu S., Lin J., Zhang Z. et al. Alert for non-respiratory symptoms of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in epidemic period: a case report of familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients // *J. Med. Virol.* 2021;93(1):518-521. DOI: 10.1002/jmv.25776.
29. Есипова Е.А., Афанасенко А.А., Силина Л.В. Дерматологические проявления постковидных осложнений // *Клин. и эксперимент. фармакология: достижения в науке, практике, образовании: сб. науч. трудов.* Курск: РИС КГМУ, 2021. С. 27–29.
30. de Masson A., Bouaziz J. D., Sulimovic L. et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):667-670. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.161.
31. Сенчукова С.Р., Криницына Ю.М., Микаилова Д.А. Кожные проявления COVID-19 в практике дерматолога // *Архив внутренней медицины.* 2022;12(1):72-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-72-80.
32. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас / О.В. Зайратьянц, М.В. Самсонова, Л.М. Михалева и др.; под общ. ред. О.В. Зайратьянца. М.: ГБУ «НИИ-ОЗММ ДЗМ», 2020. 140 с.
33. Gianotti R. COVID 19 and the skin – heuristic review // *Dermo Sprint.* 2020 (April 06).
34. Manalo I.F., Smith M.K., Cheeley J., Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):700. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.018.
35. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases // *Transl. Res.* 2020;220:1-13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
36. Белова Е.А., Хаббус А.Г., Ключарева С.В., Слободских Е.О. Постковидный синдром в практике врача-дерматолога // *Проблемы мед. микологии.* 2021;23(2):54.
- J. Am. Acad. Dermatol.* 2021;84(2):408-414. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.10.060.
24. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607-1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
25. Khismatulina I.M., Faizullina E.V., Gusarova E.S. A clinical case of face and scalp skin lesions in a patient who has undergone COVID-19. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2021;20(5):43-48. DOI: 10.17116/klinderma20212005143. (In Russ.)
26. Protsenko T.V., Protsenko O.A. Skin manifestations of post-COVID-19 syndrome. *Torsuyevskiye Chteniya: Scientific and Practical Journal of Dermatology, Venereology and Cosmetology.* 2020;4(3):21-22. (In Russ.)
27. Freeman E.E., McMahon D.E., Lipoff J.B. et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: a case series of 318 patients from 8 countries. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):486-492. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.109.
28. Lu S., Lin J., Zhang Z. et al. Alert for non-respiratory symptoms of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in epidemic period: a case report of familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2021;93(1):518-521. DOI: 10.1002/jmv.25776.
29. Esipova E.A., Afanasenko A.A., Silina L.V. (2021). Dermatological manifestations of post-COVID complications. *Clinical and Experimental Pharmacology: Achievements in Science, Practice, Education: collection of scientific papers.* Kursk. P. 27–29. (In Russ.)
30. de Masson A., Bouaziz J. D., Sulimovic L. et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):667-670. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.161.
31. Senchukova S.R., Krinitsyna Yu.M., Mikhailova D.A. Skin manifestations of COVID-19 infection in the practice of a dermatologist. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2022;12(1):72-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-72-80. (In Russ.)
32. Zayratyantz O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. et al. (2020). *Pathological Anatomy of COVID-19. Atlas.* Moscow. 140 p. (In Russ.)
33. Gianotti R. COVID 19 and the skin – heuristic review. *Dermo Sprint.* 2020 (April 06).
34. Manalo I.F., Smith M.K., Cheeley J., Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):700. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.018.
35. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl. Res.* 2020;220:1-13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
36. Belova E.A., Khabbus A.G., Klyuchareva S.V., Slobo-dskikh E.O. After COVID syndrome in the practice of a dermatologist. *Problems in Medical Mycology.* 2021;23(2):54. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Немчанинова Ольга Борисовна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-5961-6980.

Симонова Елена Павловна – канд. мед. наук, младший научный сотрудник НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2124-340X.

ABOUT THE AUTHORS

Olga B. Nemchaninova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Dermato venereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5961-6980.

Elena P. Simonova – Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2124-340X.



Особенности течения ишемической болезни сердца в постковидном периоде

Д.А. Деришева¹, Д.А. Яхонтов¹, О.В. Дуничева²

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

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

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) продолжается уже более двух лет и в значительной мере влияет на рутинную клиническую практику. Несмотря на многочисленные публикации о поражении сердца в острой фазе COVID-19, недостаточно данных, касающихся динамики состояния у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Влияние отдаленных последствий заболевания на состояние сердечно-сосудистой системы перенесших инфекцию требует тщательного изучения.

Ц е л ь . Оценить клинико-лабораторную картину и характер поражения коронарного русла у больных ИБС с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 легкой или среднетяжелой степени в сроки более 12 нед.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведен анализ клинических, лабораторных показателей и коронарных ангиографий 118 больных ИБС в возрасте 46–67 лет (средний возраст 60.2 ± 6.1 года) после перенесенной серологически подтвержденной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, давностью более 12 нед. Больные были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 60 больных, перенесших COVID-19 в легкой форме, во 2-ю – 58 больных со среднетяжелым течением COVID-19.

Р е з у л ь т а т ы . У больных ИБС со среднетяжелым течением COVID-19 в остром периоде имели место более высокие уровни офисного артериального давления, большая частота неконтролируемой артериальной гипертензии, значимого многососудистого поражения коронарного русла и поражения магистральных сосудов, чем у больных ИБС, перенесших инфекцию COVID-19 в легкой форме. При сравнении показателей эхокардиографии у больных со среднетяжелым течением COVID-19 оказались более низкие значения фракции выброса левого желудочка, что вполне согласуется с более высокими значениями NT-proBNP у данных пациентов.

З а к л ю ч е н и е . Пациенты с ИБС, перенесшие COVID-19 средней степени тяжести в острой стадии инфекционного процесса, составляют особую группу риска последующего более тяжелого течения основного заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, ишемическая болезнь сердца, коронароангиография.

Образец цитирования: Деришева Д.А., Яхонтов Д.А., Дуничева О.В. Особенности течения ишемической болезни сердца в постковидном периоде // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):18-30. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-18-30

Features of the course of coronary artery disease in the post-COVID period

D.A. Derisheva¹, D.A. Yakhontov¹, O.V. Dunicheva²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has been going on for more than two years and is significantly affecting routine clinical practice. Despite the numerous publications on heart damage in the acute

Поступила в редакцию 10.08.2022
Прошла рецензирование 23.08.2022
Принята к публикации 17.09.2022

Автор, ответственный за переписку
Деришева Дарья Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: one.d@mail.ru

Received 10.08.2022
Revised 23.08.2022
Accepted 17.09.2022

Corresponding author
Daria A. Derisheva: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: one.d@mail.ru

phase of COVID-19, there is not enough data regarding the dynamics of cardiovascular system condition in coronary artery disease (CAD) patients after the infection caused by SARS-CoV-2. The influence of the long-term consequences of the disease on cardiovascular system condition of patients who have had infection requires careful study.

A i m . To assess the clinical and laboratory picture and coronary lesion nature in CAD patients with mild or moderate course of COVID-19 infection after at least 12 weeks.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The analysis of clinical, laboratory parameters and coronary angiography of 118 CAD patients aged 46–67 years (mean age 60.2 ± 6.1 years) after a serologically confirmed SARS-CoV-2 infection at the lapse of 12 weeks was carried out. The patients were divided into 2 groups: group 1 included 60 patients with a mild COVID-19, group 2 included 58 patients with a moderate COVID-19 course.

R e s u l t s . CAD patients with a moderate course of COVID-19 in the acute period had higher values of office blood pressure, higher incidence of uncontrolled arterial hypertension, major multivessel lesions of coronary arteries and lesions of the main vessels than CAD patients with mild COVID-19. When comparing echocardiographic parameters in patients with moderate COVID-19, the lower parameters of the left ventricular ejection fraction were found which is quite consistent with the higher NT-proBNP values in these patients.

C o n c l u s i o n . CAD patients, who have had moderate COVID-19 in the acute phase of infectious process, constitute a special risk group for a subsequent more severe course of the underlying disease.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, coronary artery disease, coronary angiography.

Citation example: Derisheva D.A., Yakhontov D.A., Dunicheva O.V. Features of the course of coronary artery disease in the post-COVID period. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):18-30. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-18-30

ВВЕДЕНИЕ

Последствия новой коронавирусной инфекции являются одним из главных вызовов мировому здравоохранению. В настоящее время накапливаются данные, демонстрирующие высокую частоту кардиореспираторных симптомов и увеличение риска развития и декомпенсации сердечно-сосудистой заболеваний (ССЗ) у пациентов в отдаленном периоде перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [1, 2].

Постковидный синдром, также известный как long COVID – мультисистемный симптомокомплекс, характеризующийся наличием симптомов, возникших в сроки более 12 нед с момента манифестации COVID-19, не связанных с иными заболеваниями [3, 4]. Актуальность изучения постковидного синдрома определяется тем, что людей с данной патологией становится все больше и они отличаются весьма мозаичной клинической картиной [5]. Не случайно ВОЗ ввела специальный код U09 в МКБ-10 – «Состояние после COVID-19» [6]. Особые клинические характеристики рассматриваемый синдром приобретает у пациентов с верифицированными ССЗ, поскольку у них может ухудшаться прогноз в сравнении с перенесшими COVID-19 пациентами без кардиоваскулярной патологии. Подтверждением данного положения является увеличение обращаемости пациентов по поводу дестабилизации артериального давления (АД) и ишемиче-

INTRODUCTION

The consequences of a novel coronavirus infection are one of the main challenges to the world health care. Currently, data are accumulating which show a high incidence of cardiorespiratory symptoms and an increased risk of developing and decompensating cardiovascular diseases (CVD) in patients in the long-term period of SARS-CoV-2 infection [1, 2].

Post-COVID syndrome, also known as long COVID, is a multisystem symptom complex characterized by the presence of symptoms that have developed more than 12 weeks after the onset of COVID-19, and are not associated with other diseases [3, 4]. The relevance of studying post-COVID syndrome is determined by the fact that there are more and more people with this pathology and they have a very mosaic clinical picture [5]. It is no coincidence that the WHO introduced a special U09 code in the ICD-10 – Post COVID-19 condition [6]. The syndrome acquires special clinical characteristics in patients with verified CVD, since their prognosis may worsen in comparison with COVID-19 patients without cardiovascular pathology. This statement is confirmed by an increase in the number of patients seeking treatment for blood pressure (BP) destabilization and coronary artery disease (CAD), as well as an increase in cardiovascular mortality [7, 8].

According to the national ACTIV SARS-CoV-2 registry, 79.8% of patients with COVID-19 had

ской болезни сердца (ИБС), а также рост кардио-васкулярной летальности [7, 8].

По данным отечественного регистра АКТИВ, у 79.8 % пациентов с COVID-19 имелись сопутствующие заболевания, чаще всего – сердечно-сосудистые: артериальная гипертензия (АГ) – 55.4 %, ожирение – 35.5 %, ИБС – 20.6 %, сахарный диабет 2-го типа – 17.5 %, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 16.3 %. Пациенты с ССЗ, возникшими *de novo* на фоне инфицирования SARS-CoV-2, переносили COVID-19 в более тяжелой форме, были старше и чаще имели ожирение по сравнению с пациентами без впервые выявленных заболеваний [9].

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Великобритании, было проанализировано состояние здоровья почти 48 тыс. чел., госпитализированных по поводу COVID-19. Оценка проводилась в течение 140 дней после выписки из стационара в сравнении с пациентами, госпитализированными по другим причинам (контроль), сопоставимыми по демографическим и клиническим характеристикам. Оказалось, что риск повторной госпитализации и смерти в течение года после перенесенного COVID-19 был соответственно в 3.5 и 7.7 раза выше, чем в группе контроля. На 1000 чел., выписанных из больницы после COVID-19, в течение года было диагностировано 66 новых случаев тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [10].

Ухудшение течения хронических ССЗ может быть обусловлено их декомпенсацией вследствие несоответствия возросших метаболических потребностей и снижения сердечного резерва, большей вероятности разрыва атеросклеротической бляшки при вирус-индуцированном воспалении, высоким риском тромботических осложнений, включая тромбоз стентов вследствие прокоагулянтного эффекта воспаления [11–13,] значительным нарушением параметров свертывания крови [14], что обусловлено многофакторной патофизиологической природой заболевания [15].

Несмотря на многочисленные публикации о поражении сердца в острой фазе COVID-19, недостаточно систематизированных данных, касающихся динамики состояния у больных ИБС в постковидном периоде, и отсутствуют клинические рекомендации по ведению таких пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-лабораторную картину и характер поражения коронарного русла у больных ИБС с перенесенной коронавирусной инфек-

comorbidities, most often cardiovascular: arterial hypertension (AH) – 55.4%, obesity – 35.5%, CAD – 20.6%, type 2 diabetes mellitus – 17.5%, chronic heart failure (CHF) – 16.3%. Patients with *de novo* CVD due to SARS-CoV-2 infection had a more severe form of COVID-19, were older, and were more likely to be obese compared with patients without newly diagnosed diseases [9].

A retrospective Great Britain cohort study analyzed the health status of nearly 48 000 people hospitalized for COVID-19. The evaluation was carried out within 140 days after discharge from the hospital in comparison with patients hospitalized for other reasons (control), similar in demographic and clinical characteristics. It turned out that the risk of re-hospitalization and death within a year after COVID-19 was 3.5 and 7.7 times higher, respectively, than in the control group. Per 1000 people discharged from the hospital after COVID-19, 66 new cases of severe cardiovascular complications were diagnosed during the year [10].

Worsening of the course of chronic CVD may be due to their decompensation as a result of a mismatch between increased metabolic requirements and a decrease in cardiac reserve, a greater likelihood of atherosclerotic plaque rupture in virus-induced inflammation, a high risk of thrombotic complications, including stent thrombosis due to the procoagulant effect of inflammation [11–13,] a significant impairment of blood coagulation parameters [14], which is due to the multifactorial pathophysiological nature of the disease [15].

Despite the numerous publications on heart damage in the acute phase of COVID-19, there are insufficiently systematized data regarding the dynamics of the condition in CAD patients during the post-COVID period, and there are no clinical guidelines for the management of such patients.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the clinical and laboratory picture and the nature of coronary lesion in CAD patients with mild or moderate COVID-19 infection after more than 12 weeks from its onset.

MATERIALS AND METHODS

In order to assess the clinical, laboratory parameters and the state of the coronary artery bed of CAD patients who had serologically confirmed COVID-19, more than 12 weeks ago, 118 patients aged 46–67 years (mean age 60.2 ± 6.1 years; 77 men and 41 women) with classes I–III stable angina were examined on the basis of the Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary. The diagnosis of CAD was made taking into account the clinical mani-

цией COVID-19 легкой или средней степени тяжести в сроки более 12 нед.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки клинических, лабораторных показателей и состояния коронарного русла больных ИБС, перенесших серологически подтвержденный COVID-19 давностью более 12 нед, на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» обследовано 118 пациентов в возрасте 46–67 лет (средний возраст 60.2 ± 6.1 года; 77 мужчин и 41 женщина) со стабильной стенокардией I–III функционального класса. Диагноз ИБС ставился на основании клинических проявлений (типичные ангинозные боли, положительный эффект нитратов) в сочетании с одним или несколькими из представленных признаков: документированный острый инфаркт миокарда (ИМ) давностью более 6 мес, положительный нагрузочный тест; подтверждение ишемии миокарда при холтеровском мониторингировании; поражение коронарного русла, выявленное при коронарографии. Все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993).

Степень тяжести COVID-19 в остром периоде определяли согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (15-я версия) от 22.02.2022 [16]. Легкой степени тяжести соответствовали лихорадка до 38°C , наличие кашля, слабости, болей в горле и отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения. Среднетяжелое течение диагностировали при повышении температуры тела $> 38^\circ\text{C}$; число дыхательных движений (ЧДД) > 22 в 1 мин; одышке при физических нагрузках; изменениях при компьютерной томографии (КТ) (рентгенографии), типичных для вирусного поражения; $\text{SpO}_2 < 95\%$; С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови > 10 мг/л; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст.; нарушениях сознания, систолическом артериальном давлении (САД) < 90 мм рт. ст. или диастолическом артериальном давлении (ДАД) < 60 мм рт. ст.), диурезе менее 20 мл/ч.

Обследованные были распределены на две группы. В 1-ю группу вошли 60 пациентов с легкой степенью тяжести заболевания в остром периоде (средний возраст 56.3 ± 6.6 года), во 2-ю – 58 пациентов с среднетяжелым течением заболевания в остром периоде (средний возраст 60.9 ± 5.6 года). Анамнестически давность ИБС в

festations (anginal pain, effectiveness of nitrates) in combination with one or more of the following characteristics: verified acute myocardial infarction (MI) more than 6 months ago, positive stress test; myocardial ischemia confirmed by Holter monitoring; coronary lesion detected by coronary angiography. All patients signed a informed consent to participate in the study in accordance with the International Ethical Guidelines of the WHO (Geneva, 1993).

The severity of COVID-19 in the acute period was determined according to the Temporary Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of a Novel Coronavirus Infection (Version 15) dated February 22, 2022 [16]. Mild severity corresponded to fever up to 38°C , coughing, weakness, sore throat and the absence of criteria for moderate and severe course. Moderate course was diagnosed in fever up to 38°C ; respiration rate > 22 per 1 min; shortness of breath during physical exertion; changes in computed tomography (CT) (radiography), typical of a virus-related lesion; $\text{SpO}_2 < 95\%$; serum C-reactive protein (CRP) > 10 mg/l; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg; impaired consciousness, systolic blood pressure (SBP) < 90 mm Hg or diastolic blood pressure (DBP) < 60 mm Hg, diuresis less than 20 ml/h.

The examined patients were divided into two groups. Group 1 included 60 patients with mild COVID-19 in the acute phase (mean age 56.3 ± 6.6 years), group 2 included 58 patients with moderate COVID-19 in the acute phase (mean age 60.9 ± 5.6 years). The history of CAD in group 1 was 4.2 ± 0.5 years, in group 2 it was 3.9 ± 0.6 years ($p > 0.05$). Previously, 17 (28.3%) patients of the 1st group and 14 (24.0%) patients of the 2nd group underwent coronary angioplasty.

Exclusion criteria were acute coronary syndrome or verified MI < 6 months ago, post-infarction left ventricular aneurysm, any form of atrial fibrillation, severe heart disease, CHF with reduced ejection fraction (EF), morbid obesity, implanted cardiac pacemaker, severe anemia, severe pulmonary hypertension, oncological diseases and other clinically significant comorbidities.

Laboratory examination, in addition to conventional tests, included the determination of the concentration of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) by enzyme immunoassay and D-dimer. Clinical diagnostics included exercise stress test (treadmill test) or myocardial scintigraphy and cardiac ultrasound using an Acuson Aspen ultrasound machine (USA). All patients underwent diagnostic coronary angiography according to M. Judkins (1967) using a Philips INTEGRIS BH 3000 angiographic system.

1-й группе составила 4.2 ± 0.5 года, во 2-й группе – 3.9 ± 0.6 года ($p > 0.05$). Ранее 17 (28.3 %) пациентам 1-й группы и 14 (24.0 %) больным 2-й группы проведена ангиопластика коронарных артерий.

Критериями не включения являлись острый коронарный синдром либо верифицированный ИМ давностью < 6 мес, постинфарктная аневризма левого желудочка, любая форма фибрилляции предсердий, тяжелые пороки сердца, ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ), морбидное ожирение, имплантированный электрокардиостимулятор, выраженная анемия, тяжелая легочная гипертензия, онкологическая патология и другие клинически значимые сопутствующие заболевания.

Лабораторное исследование, помимо общепринятых методов, включало определение концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом иммуноферментного анализа и D-димера. Инструментальная диагностика включала нагрузочное тестирование (тредмил-тест или сцинтиграфия миокарда) и ультразвуковое исследование сердца на аппарате Acuson Aspen (США). Всем пациентам была выполнена диагностическая коронарография по М. Judkins (1967) на ангиографической установке Philips INTEGRIS BH 3000.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ jamovi 2.2.5, MS Excel. Применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 . Проверку распределения количественных показателей на соответствие нормальному закону распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При ненормальном распределении применяли непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Для обнаружения различий между количественными признаками, распределение которых не отличалось от нормального, применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок. Достоверность коэффициентов различий принимали при значении $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Давность перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 составляла 3–15 мес до момента включения пациентов в исследование. Были госпитализированы в инфекционные госпитали 33 (56.8 %) пациента 2-й группы; пациенты 1-й группы лечились амбулаторно.

Statistical data processing was carried out using jamovi 2.2.5 and MS Excel. The methods of parametric and non-parametric statistics were used. The significance of differences between the qualitative indicators of the compared groups was determined using the χ^2 test. Verification of the normality of the distribution of the quantitative indicators was carried out using the Kolmogorov-Smirnov test. In case of non-normal distribution, the non-parametric Mann-Whitney U -test was used. To detect differences between quantitative variables, the distribution of which did not differ from normal, Student's t -test was used for independent samples. The significance of the difference coefficients was taken at a value of $p < 0.05$.

RESULTS

The duration of COVID-19 infection was 3–15 months before the inclusion of patients in the study. Thirty three (56.8%) patients of the 2nd group were hospitalized; patients of the 1st group were treated on an outpatient basis.

Arterial hypertension occurred in the vast majority of patients of group 1 (57 people – 95.0%) and group 2 (57 people – 98.2%) groups. The history of AH was 12.3 ± 9.3 and 15.5 ± 9.7 years in groups 1 and 2, respectively. Controlled AH occurred in 35 (58.0%) patients in group 1 and in 28 (48.0%) patients in group 2. Uncontrolled AH occurred significantly more often in patients of group 2 – 29 (60.3%) versus 22 (36.6%) in group 1 ($p < 0.05$). SBP was significantly higher in the group with moderate COVID-19. The body mass index (BMI) in patients of group 1 was 28.8 ± 4.9 kg/m², in patients of group 2 it was 31.4 ± 4.2 kg/m² ($p < 0.05$), however, the incidence of obesity in the groups did not differ significantly. The clinical characteristics of the examined patients are presented in Table 1.

In the post-COVID period, in 21 (35.0%) patients of the 1st group and in 22 (37.9%) patients of the 2nd group, the course of stable CAD worsened, which was manifested by a decrease in exercise tolerance, an increase in frequency and severity of anginal attacks, and an increase in the nitrates requirements. Effort angina was diagnosed for the first time in the post-COVID period in 10 (16.6%) patients of group 1 and in 11 (18.9%) patients of group 2.

When analyzing the course of CAD in the post-COVID period, effort angina class III was diagnosed in 29 (50.0%) patients of the 2nd group and in 17 (28.3%) patients of the 1st group ($p < 0.05$). In four patients in each group, microvascular angina was verified.

Prior to COVID-19, 15 (25.0%) patients of group 1 and 17 (29.3%) patients of group 2 had MI. In the 1st

Артериальная гипертензия имела место у подавляющего числа пациентов 1-й (57 чел. – 95.0 %) и 2-й (57 чел. – 98.2 %) групп. Длительность АГ составила 12.3 ± 9.3 и 15.5 ± 9.7 года в 1-й и 2-й группах соответственно. Контролируемая АГ имела место у 35 (58.0 %) пациентов в 1-й группе и у 28 (48.0 %) во 2-й. Неконтролируемая АГ встречалась значимо чаще у больных 2-й группы – 29 (60.3 %) против 22 (36.6 %) в 1-й группе ($p < 0.05$). САД было значимо выше в группе перенесших COVID-19 среднетяжелого течения. Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов 1-й группы составил 28.8 ± 4.9 кг/м², у пациентов 2-й группы – 31.4 ± 4.2 кг/м² ($p < 0.05$), однако частота ожирения в группах значимо не отличалась. Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

В постковидном периоде у 21 (35.0 %) пациента 1-й группы и у 22 (37.9 %) пациентов 2-й группы ухудшилось течение стабильной ИБС, что проявлялось снижением толерантности к физической нагрузке, учащением и усилением ангинозных приступов, увеличением потребности в нитратах. Наличие стенокардии напряже-

group, 15 (25.0%) patients had type 2 diabetes mellitus, and 6 (10.0%) patients had glucose intolerance (GI). Among patients of group 2, diabetes mellitus occurred in 14 (24.1%) patients, GI – in 5 (8.6%). Chronic kidney disease (CKD) was detected in all patients of both groups, while stage 3b CKD was found only in patients with a moderate course of COVID-19 (6 people – 10.3%); and stage 3a CKD was diagnosed in 19 (31.6%) patients with mild COVID-19 and in 16 (27.5%) with moderate one; finally, stage 2 CKD – in 41 (68.2%) patients in the 1st group and in 36 (62.0%) in the 2nd group. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma occurred in 2 (3.3%) patients in group 1 and in 6 (10.3%) patients in group 2. Atherosclerotic lesions of the brachiocephalic arteries, hemodynamically insignificant, were detected in 29 (48.3%) patients of the 1st group and in 34 (58.6%) patients of the 2nd group.

In all patients of the 1st group, the contractility of the left ventricle (LV) was preserved, and in 6 (10.3%) patients of the 2nd group, CHF was detected with a slightly reduced EF. Class I CHF was diagnosed in 46 (76.0%) patients of the 1st group and in 32 (55.1%) patients of the 2nd group, class 2A CHF – in 23

Таблица 1. Клиническая характеристика больных
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель Indicator	1-я группа / Group 1 (n = 60)	2-я группа / Group 2 (n = 58)	p
Возраст, лет / Age, years	59.3 ± 6.7	60.9 ± 5.6	>0.05
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	28.8 ± 4.9	31.4 ± 4.2	<0.05
Длительность ИБС, лет / Duration of CAD, years	4.2 ± 0.5	3.9 ± 0.6	>0.05
Стенокардия напряжения / Effort angina, n (%):			
ФК I / class I	18 (30.0)	11 (19.0)	>0.05
ФК II / class II	25 (41.6)	18 (31.0)	>0.05
ФК III / class III	17 (28.3)	29 (50.0)	<0.05
Дебют стенокардии в постковидном периоде Onset of angina pectoris in the post-COVID period	10 (16.6)	11 (18.9)	>0.05
Длительность АГ, лет / Duration of AH, years	12.3 ± 9.3	15.5 ± 9.7	>0.05
Контролируемая АГ / Controlled AH, n (%)	35 (58.0)	28 (48.0)	>0.05
Неконтролируемая АГ / Uncontrolled AH, n (%)	22 (36.6)	29 (60.3)	<0.05
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	136.0 ± 6.6	149.5 ± 23.3	<0.05
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	84.1 ± 8.0	89.7 ± 6.8	>0.05
ЧСС, уд./мин HR, bpm	63.3 ± 8.4	66.1 ± 10.9	>0.05
Курение / Smoking, n (%)	31 (51.6)	26 (44.0)	>0.05
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%) Hereditary taint with CVD, n (%)	28 (46.6)	21 (36.2)	>0.05
Ожирение / Obesity, n (%)	24 (40.0)	24 (48.2)	>0.05

П р и м е ч а н и е . ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – число сердечных сокращений; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

N o t e . BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; AH – arterial hypertension; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; CVD – cardiovascular diseases.

ния диагностировано впервые в постковидном периоде у 10 (16.6 %) больных 1-й группы и у 11 (18.9 %) лиц 2-й группы.

При анализе течения ИБС в постковидном периоде III функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения диагностирован у 29 (50.0 %) пациентов 2-й группы и у 17 (28.3 %) пациентов 1-й группы ($p < 0.05$). У четырех пациентов в каждой группе верифицирована микрососудистая стенокардия.

До заболевания COVID-19 перенесли ИМ 15 (25.0 %) больных 1-й группы и 17 (29.3 %) больных 2-й группы. У 15 (25.0 %) больных 1-й группы имелся сахарный диабет 2-го типа, у 6 (10.0 %) – нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Среди больных 2-й группы сахарный диабет имел место у 14 (24.1 %) пациентов, НТГ – у 5 (8.6 %). Хроническая болезнь почек (ХБП) была выявлена у всех пациентов обеих групп, при этом ХБП стадии 3б имела место только у больных со среднетяжелым течением COVID-19 (6 чел. – 10.3 %); ХБП стадии 3а была выявлена у 19 (31.6 %) больных с легким течением COVID-19 и у 16 (27.5 %) со среднетяжелым; ХБП стадии 2 – у 41 (68.2 %) больного в 1-й группе и у 36 (62.0 %) во 2-й. Хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма имели место у 2 (3.3 %) больных в 1-й группе и у 6 (10.3 %) – во 2-й. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, гемодинамически незначимое, выявлено у 29 (48.3 %) больных 1-й группы и у 34 (58.6 %) больных 2-й группы.

У всех больных 1-й группы была сохранена сократительная способность левого желудочка (ЛЖ), а у 6 (10.3 %) больных 2-й группы выявлена ХСН с незначительно сниженной ФВ. ХСН стадии I диагностирована у 46 (76.0 %) больных 1-й группы и у 32 (55.1 %) больных 2-й группы, ХСН стадии 2А – у 23 (39 %) больных 1-й группы и у 14 (23.3 %) больных 2-й группы; ХСН стадии 2Б – только у 2 (3.4 %) больных 2-й группы.

Медикаментозную терапию по поводу ИБС и АГ после перенесенной коронавирусной инфекции в 1-й группе получали 55 (91.6 %) пациентов, во 2-й группе – 54 (93.1 %) пациента. В состав терапии входили дезагреганты, статины, β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, пролонгированные нитраты в индивидуальных комбинациях и дозировках.

У больных обеих групп не обнаружено значимых различий в значениях основных биохимических показателей – общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), три-

(39%) patients of the 1st group and in 14 (23.3%) patients of the 2nd group; class 2B CHF – only in 2 (3.4%) patients of the 2nd group.

In the 1st group, 55 (91.6%) patients received drug therapy for CAD and AH in the post-COVID period, in the 2nd group – 54 (93.1%) patients. Therapy included antiplatelet agents, statins, β -blockers, slow-channel calcium blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, sartans, long-acting nitrates in individual combinations and dosages.

In patients of both groups, no significant differences were found in the values of the main biochemical parameters – total cholesterol (CH), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides and basal glycemia (Table 2). In the vast majority of patients, the lipid spectrum did not reach the target values.

The plasma NT-proBNP concentration in patients of both groups was beyond the reference values, but the values of NT-proBNP in patients of the 2nd group (510.6 ± 56.7 mmol/l) significantly exceeded those in patients of the 1st group (213.7 ± 87.6 mmol/l), $p < 0.005$. The levels of basal glycemia did not differ significantly between the groups (6.0 ± 1.8 mmol/l and 6.2 ± 1.9 mmol/l, respectively), the value of postprandial glycemia in patients of the 1st group (7.0 ± 1.9 mmol/l) was significantly lower than in patients of the 2nd group (7.9 ± 2.0 mmol/l). The concentration of glycated hemoglobin in patients of both groups was beyond the reference values, but did not differ significantly. The plasma fibrinogen level in patients of group 2 (5.1 ± 0.8 g/l) was significantly higher than in patients of group 1 (3.7 ± 0.8 g/l) ($p < 0.005$) (see Table 2).

When analyzing the echocardiographic data, there were no significant differences in most indicators. However, the left ventricular ejection fraction (Simpson's method) in patients of the 1st group ($63.2 \pm 4.8\%$) was significantly higher than in patients of the 2nd group ($54.4 \pm 3.6\%$) ($p < 0.05$), although its values in both groups were within the reference range (Table 3).

During angiography, an analysis was made of the frequency and severity of lesions of the coronary vessels, primarily the main arteries. No lesions in coronary arteries were found in 5 (8.3%) patients of the 1st group and in 4 (6.8%) patients of the 2nd group. Hemodynamically significant lesions of the coronary arteries ($>70\%$) occurred in (63.3%) patients of the 1st group and in 44 (75.8%) patients of the 2nd group. In patients of the 1st group, single-vessel coronary artery disease was most common (16–26.6%), two-vessel coronary artery disease occurred in 8 (13.3%) patients, and multivessel coronary artery disease occurred in 6 (10.0%) patients. In the 2nd

глицеридов и базальной гликемии (табл. 2). У подавляющего большинства пациентов показатели липидного спектра не достигали целевых значений.

Концентрация NT-proBNP плазмы у больных обеих групп выходила за рамки референсных значений, но при этом значения NT-proBNP у больных 2-й группы (510.6 ± 56.7 ммоль/л) значимо превышали таковые у больных 1-й группы (213.7 ± 87.6 ммоль/л), $p < 0.005$. Уровни базальной гликемии значимо не различались в группах (6.0 ± 1.8 и 6.2 ± 1.9 ммоль/л соответственно), показатель постпрандиальной гликемии у больных 1-й группы (7.0 ± 1.9 ммоль/л) был значимо ниже, чем у больных 2-й группы (7.9 ± 2.0 ммоль/л). Содержание гликированного гемоглобина у больных обеих групп выходило за рамки референсных значений, но достоверно не отличалось. Уровень фибриногена плазмы у больных 2-й группы (5.1 ± 0.8 г/л) был значимо выше, чем у больных 1-й группы (3.7 ± 0.8 г/л) ($p < 0.005$) (см. табл. 2).

При анализе данных эхокардиографического обследования не было выявлено достоверных различий по большинству показателей. Однако фракция выброса левого желудочка по Симпсону

group hemodynamically significant multivessel coronary artery disease was found in 10 (17.2%) patients; two-vessel coronary artery disease – in 10 (17.2%), and single-vessel – in 16 (27.5%) patients (Table 4).

In patients of the 1st group, the lesions of the main trunk of the left coronary artery were not detected, while 4 (6.8%) patients of the 2nd group had the lesions of the above mentioned localization. Besides, in patients of the 1st group, compared with patients of the 2nd group, the other main arteries were less often affected (anterior interventricular, diagonal, circumflex), although the significance of the differences was determined only in relation to the frequency of lesions of the right coronary artery (RCA) (Table 5).

The frequency of in-stent restenosis after previous percutaneous coronary interventions (PCI) in the post-COVID period did not differ significantly in patients of both groups and amounted to 8 (47.0%) in group 1 and 5 (35.7%) in group 2 ($p > 0.005$). All these patients underwent reintervention.

DISCUSSION

The course of CAD in the post-COVID period has its own characteristics in patients with mild to moderate COVID-19 infection. CAD patients with a moderate

Таблица 2. Биохимические показатели крови обследованных больных
Table 2. Biochemical parameters of the blood of the examined patients

Показатель Parameter	1-я группа / Group 1 (n = 60)	2-я группа / Group 2 (n = 58)	p
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4.8 ± 1.6	4.7 ± 1.3	>0.05
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	2.8 ± 1.2	2.7 ± 0.9	>0.05
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/l	1.4 ± 0.4	1.30 ± 0.3	>0.05
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	2.0 ± 1.4	2.0 ± 1.6	>0.05
Креатинин, ммоль/л Creatinine, mmol/l	99.0 ± 14.1	100.7 ± 28.0	>0.05
СКФ, мл/мин/1.73 м ² GFR, ml/min/1.73 m ²	65.4 ± 10.1	59.8 ± 16.3	>0.05
Мочевая кислота, ммоль/л Uric acid, mmol/l	325.5 ± 73.8	355.4 ± 93.1	>0.05
Базальная гликемия, ммоль/л Basal glycemia, mmol/l	6.0 ± 1.8	6.2 ± 1.9	>0.05
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л Postprandial glycemia, mmol/l	7.0 ± 1.9	7.9 ± 2.0	<0.005
Гликированный гемоглобин / Glycated hemoglobin, %	6.6 ± 1.5	7.2 ± 2.0	>0.05
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l	4.3 ± 0.4	4.2 ± 0.4	>0.05
СРБ, мг/л CRP, mg/l	9.5 ± 6.2	9.5 ± 5.1	>0.05
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	3.7 ± 0.8	5.1 ± 0.8	<0.005
NT-proBNP, ммоль/л mmol/l	213.7 ± 87.6	510.6 ± 56.7	<0.005
D-димер, мкг/л D-dimer, µg/l	227.9 ± 36.3	322.4 ± 86.3	>0.05
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	10.1 ± 9.3	14.1 ± 12.9	>0.05

П р и м е ч а н и е . ХС ЛПНП и ЛПВП – холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности соответственно; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

N o t e . LDL and HDL cholesterol – low- and high-density lipoprotein cholesterol, respectively; GFR – glomerular filtration rate; CRP – C-reactive protein; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; ESR – erythrocyte sedimentation rate.

у больных 1-й группы ($63.2 \pm 4.8 \%$) была значительно выше, чем у больных 2-й группы ($54.4 \pm 3.6 \%$) ($p < 0.05$), хотя ее значения в обеих группах были в пределах референсных показателей (табл. 3).

В процессе ангиографического исследования был проведен анализ частоты и выраженности поражения коронарных сосудов, в первую очередь магистральных артерий. Неизмененные коронарные артерии обнаружены у 5 (8.3 %) больных 1-й группы и у 4 (6.8 %) больных 2-й группы. Гемодинамически значимое поражение коронарных артерий ($>70 \%$) имело место у (63.3 %) больных 1-й группы и у 44 (75.8 %) больных 2-й группы. У больных 1-й группы наиболее часто встречалось 1-сосудистое поражение коронарных артерий (16–26.6 %), 2-сосудистое поражение имело место у 8 (13.3 %), многососудистое – у 6 (10.0 %) пациентов. Во 2-й группе гемодинамически значимое многососудистое поражение коронарных артерий было у 10 (17.2 %) пациентов; 2-сосудистое поражение имело место у 10 (17.2 %) и 1-сосудистое – у 16 (27.5 %) пациентов (табл. 4).

У больных 1-й группы поражения ствола левой коронарной артерии выявлено не было, в то время как у 4 (6.8 %) больных 2-й группы имела данная локализация поражения. У больных 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы реже поражались и другие магистральные арте-

course of COVID-19 had a history of significantly higher office SBP, a higher incidence of uncontrolled hypertension, and a higher class of effort angina compared with patients with a mild course of COVID-19.

In the post-COVID period, the concentration of NT-proBNP, as an early marker of myocardial dysfunction, in CAD patients group with the moderate course of COVID-19 was significantly higher than in CAD patients with the mild course of infection in the acute phase, although the values of NT-proBNP in both groups of patients went beyond the reference indices.

Hyperfibrinogenemia is the most common marker of the acute COVID-19-associated coagulopathy, and has been found in patients hospitalized for COVID-19 [13]. We found a significantly higher plasma fibrinogen level which was beyond the reference range in CAD patients with moderate COVID-19, compared with patients who had mild COVID-19, but already in the post-COVID period.

When comparing echocardiographic parameters in CAD patients who had moderate COVID-19 in the acute period, a lower left ventricular ejection fraction was found, which is consistent with their higher NT-proBNP values.

In the post-COVID period, in CAD patients with the moderate course of COVID-19 infection, the hemodynamically significant lesions of the coronary bed are more often detected, and the main vessels, primarily the RCA, are affected more frequently. However, there were no significant differences in the

Таблица 3. Гемодинамические показатели обследованных больных
Table 3. Hemodynamic parameters of the examined patients

Показатель Parameter	1-я группа / Group 1 (n = 60)	2-я группа / Group 2 (n = 58)	p
Аорта, см / Aorta, cm	3.3 ± 0.4	3.4 ± 0.3	>0.05
ЛП, см / LA, cm	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.4	>0.05
ЗСЛЖ, см / PWLV, cm	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.1	>0.05
МЖП, см / IVS, cm	1.2 ± 0.2	1.3 ± 1.1	>0.05
ИММЛЖ, г/м LVMI, g/m:			
мужчины / men	133.2 ± 31	136.5 ± 34.3	>0.05
женщины / women	117 ± 26.8	119 ± 28.1	>0.05
Ударный объем, мл / Stroke volume, ml	64 ± 4.7	63 ± 14.0	>0.05
Конечно-систолический размер, см End-systolic dimension, cm	3.6 ± 0.1	3.2 ± 0.1	>0.05
Конечно-диастолический размер, см End-diastolic dimension, cm	5.3 ± 0.1	5.0 ± 0.1	>0.05
Фракция выброса / Ejection fraction, %	63.2 ± 4.8	54.4 ± 3.6	<0.05
Фракция укорочения / Fractional shortening, %	34.1 ± 3.1	31.9 ± 2.6	>0.05
СДЛА, мм рт. ст. / PASP, mm Hg	24.3 ± 6.1	27.0 ± 7.0	>0.05

П р и м е ч а н и е . ЛП – левое предсердие; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка (ЛЖ); МЖП – межжелудочковая перегородка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.
N o t e . LA – left atrium; PWLV – posterior wall of the left ventricle (LV); IVS – interventricular septum; LVMI – LV mass index; PASP – pulmonary artery systolic pressure.

Таблица 4. Характер поражения коронарных артерий у обследованных больных, *n* (%)
Table 4. The nature of coronary artery lesions in the examined patients, *n* (%)

Характер поражения Lesion nature	1-я группа / Group 1 (<i>n</i> = 60)	2-я группа / Group 2 (<i>n</i> = 58)	<i>p</i>
Неизмененные коронарные сосуды No lesions in coronary vessels	5 (8.3)	4 (6.8)	>0.05
Поражение гемодинамически незначимое (<50%) Hemodynamically insignificant stenoses (<50%)	33 (55.0)	30 (51.0)	>0.05
Пограничное поражение коронарных артерий (50–70%) Intermediate coronary artery stenoses (50–70%)	32 (53.0)	26 (44.8)	>0.05
Гемодинамически значимые стенозы Hemodynamically significant stenoses:			
1-сосудистое поражение / single-vessel disease	16 (26.6)	16 (27.5)	>0.05
2-сосудистое поражение / two-vessel disease	8 (13.3)	10 (17.2)	>0.05
3-сосудистое поражение / three-vessel disease	8 (13.3)	8 (13.8)	>0.05
многососудистое поражение (>3 сосудов) multivessel disease (>3 vessels)	6 (10.0)	10 (17.2)	>0.05

Таблица 5. Локализация гемодинамически значимых поражений коронарных артерий у обследованных больных
Table 5. Localization of hemodynamically significant lesions of the coronary arteries in the examined patients

Артерия Artery	1-я группа / Group 1 (<i>n</i> = 60)	2-я группа / Group 2 (<i>n</i> = 58)	<i>p</i>
Левая коронарная (ствол) / Left coronary (main trunk)	0	4 (6.8)	<0.05
Передняя межжелудочковая / Anterior interventricular	24 (40.0)	29 (50.0)	>0.05
Диагональная / Diagonal	10 (16.6)	15 (25.8)	>0.05
Огибающая / Circumflex	15 (25.0)	11 (18.9)	>0.05
Ветвь тупого края / Obtuse marginal artery	8 (13.3)	8 (13.7)	>0.05
Правая коронарная / Right coronary	18 (30.0)	25 (43.0)	<0.05

рии: передняя межжелудочковая, диагональная, огибающая, хотя значимость различий определялась только в отношении частоты поражения правой коронарной артерии (ПКА) (табл. 5).

Частота рестенозов после ранее проведенных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) со стентированием в постковидном периоде значимо не различалась у больных обеих групп и составила 8 (47.0 %) в 1-й группе и 5 (35.7 %) во 2-й ($p > 0.005$). Всем этим пациентам выполнены повторные ЧКВ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Течение ИБС в постковидном периоде имеет свои особенности у пациентов, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести. Больные ИБС со среднетяжелым течением COVID-19 в анамнезе имели значимо более высокие значения офисного САД, большую частоту неконтролируемой АГ, более высокий класс стенокардии напряжения в сравнении с пациентами с легким течением COVID-19.

frequency of in-stent restenosis in comparison with the mild COVID-19 convalescents.

CONCLUSION

The data obtained indicate that CAD patients, who have had moderate COVID-19 in the acute phase of the infectious process, constitute a special risk group for the subsequent more severe course of the underlying disease. It is possible that the aggravation of the course of CAD in a setting of previous coronavirus infection is associated with the addition of respiratory failure typical for this disease, fibrotic changes in lung tissue with aggravation of cardiopulmonary failure and coagulopathy.

CAD patients who had COVID-19 in the long-term (post-COVID) period require special attention and timely assessment of the cardiovascular system to prevent cardiovascular complications, one of the predictors of which is the severity of the disease in the acute phase.

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

В постковидном периоде концентрация NT-proBNP, как раннего маркера миокардиальной дисфункции, в группе больных ИБС, имевших среднетяжелое течение COVID-19, была значимо выше, чем у больных ИБС с легким течением инфекции в остром периоде, хотя значения NT-proBNP в обеих группах пациентов выходили за рамки референсного интервала.

Гиперфибриногенемия является наиболее частым маркером острой COVID-19-ассоциированной коагулопатии, она обнаружена у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [13]. Нами выявлен значимо более высокий уровень фибриногена плазмы, выходящий за рамки референсного интервала, у больных ИБС, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени, по сравнению с больными, перенесшими заболевание легкой степени, но уже в постковидном периоде.

При сравнении показателей эхокардиографии у больных ИБС, перенесших в остром периоде COVID-19 в среднетяжелой форме, обнаружена более низкая фракция выброса левого желудочка, что вполне согласуется с более высокими значениями у них NT-proBNP.

У больных ИБС, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени, в постковидном периоде чаще выявляются гемодинамически значимые поражения коронарного русла и с большей частотой поражаются магистральные сосуды, в первую

очередь – ПКА. Однако при этом не было выявлено значимых различий частоты рестенозов ранее имплантированных стентов в сравнении с реконвалесцентами, перенесшими COVID-19 легкой степени тяжести.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что больные ИБС, перенесшие COVID-19 среднетяжелой степени в острой стадии инфекционного процесса, составляют особую группу риска последующего более тяжелого течения основного заболевания. Возможно, утяжеление течения ИБС на фоне перенесенной коронавирусной инфекции связано с присоединением типичных для этого заболевания дыхательной недостаточности, фиброзных изменений в легочной ткани с усугублением сердечно-легочной недостаточности и коагулопатии.

Пациенты с ИБС, перенесшие COVID-19, в отдаленном (постковидном) периоде требуют особого внимания и своевременной оценки состояния сердечно-сосудистой системы для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, одним из предикторов которых является степень тяжести течения заболевания в острой фазе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ларина В.Н., Головкин М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. 2020;2:5-13. DOI: 10.24075/brsmu.2020.020.
2. Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.Л., Лямина Н.П., Аронов Д.М. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы // CardioSomatika. 2020;11(4):6-14. DOI: 10.26442/22217185. 2020.4.200570.
3. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / под ред. проф. П.А. Воробьева. URL: https://guidelines.mgnot.ru/v2_2021 (дата обращения: 29.11.2022).
4. Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия. Метод. рекомендации (утверждены на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021). URL: <https://irk-gb6.ru/images/uploads/coc122cdc473c3b9968ccea024aoccdac.pdf> (дата обращения: 29.11.2022).
5. Michelen M., Manoharan L., Elkheir N. et al. Characterising long COVID: a living systematic review // BMJ Global Health. 2021;6(9):e005427. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005427.

REFERENCES

1. Larina V.N., Golovko M.G., Larin V.G. Possible effects of coronavirus infection (COVID-19) on the cardiovascular system. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;2:5-13. DOI: 10.24075/brsmu.2020.020. (In Russ.)
2. Bubnova M.G., Persyanova-Dubrova A.L., Lyamina N.P., Aronov D.M. Rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19): principles and approaches. *CardioSomatics*. 2020;11(4):6-14. DOI: 10.26442/22217185. 2020.4.200570. (In Russ.)
3. Vorobiev P.A. (ed.) (2021). Guidelines for the management of patients with coronavirus infection (COVID-19) in the acute phase and with post-covid syndrome on an outpatient basis. URL: https://guidelines.mgnot.ru/v2_2021 (accessed 29.11.2022).
4. Features of the course of long-COVID. Treatment and rehabilitation. Guidelines (approved at the XVI National Congress of Therapists, 18.11.2021). URL: <https://irk-gb6.ru/images/uploads/coc122cdc473c3b9968ccea024aoccdac.pdf> (accessed 29.11.2022).
5. Michelen M., Manoharan L., Elkheir N. et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health*. 2021;6(9):e005427. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005427.

6. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 6 October 2021. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (дата обращения: 29.11.2022).
7. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // Рос. кардиол. журн. 2021;26(10):4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708.
8. Полякова О.А., Остроумова О.Д., Миронова Е.В. и др. Перспективы применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в лечении пациентов с постковидным синдромом // Мед. совет. 2021;(14):23-34. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-14-23-34.
9. Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Конради А.О. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) // Кардиология. 2021;61(9):20-32. DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1680.
10. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V. et al. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study // medRxiv. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.15.21249885.
11. Cabrera Martimbiano A.L., Pacheco R.L., Bagatini Á.M., Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review // Int. J. Clin. Pract. 2021;75(10):e14357. DOI: 10.1111/ijcp.14357.
12. Карпов Ю.А., Комиссаренко И.А. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции. Место β-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов // Атмосфера. Новости кардиологии. 2020;4:3-11. DOI: 10.24412/2076-4189-2020-12313.
13. Kunal S., Madan M., Tarke C. et al. Emerging spectrum of post-COVID-19 syndrome // Postgrad. Med. J. 2022;98(1162):633-643. DOI: 10.1136/postgrad-medj-2020-139585.
14. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // J. Thromb. Haemost. 2020;18(4):844-847.
15. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // Infect. Dis. 2021;53(10):737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
16. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные метод. рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). URL: nasci.ru/?id=69768&download=1 (дата обращения: 27.12.2022).
6. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 6 October 2021. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (accessed 29.11.2022).
7. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the International register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2).” Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708. (In Russ.)
8. Polyakova O.A., Ostroumova O.D., Mironova E.V. et al. Prospects for the use of a fixed combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of patients with post-COVID syndrome. *Medical Council*. 2021;(14):23-34. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-14-23-34. (In Russ.)
9. Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Konradi A.D. et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIVE SARS-CoV-2 registry (“Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2”). *Kardiologiya*. 2021;61(9):20-32. DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1680. (In Russ.)
10. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V. et al. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study. *medRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.15.21249885.
11. Cabrera Martimbiano A.L., Pacheco R.L., Bagatini Á.M., Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* 2021;75(10):e14357. DOI: 10.1111/ijcp.14357.
12. Karpov Yu.A., Komissarenko I.A. Cardiovascular system damage in SARS-CoV-2 infection. Role of β-blockers and calcium channel blockers. *Atmosphere. Cardiology News*. 2020;4:3-11. DOI: 10.24412/2076-4189-2020-12313. (In Russ.)
13. Kunal S., Madan M., Tarke C. et al. Emerging spectrum of post-COVID-19 syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2022;98(1162):633-643. DOI: 10.1136/postgrad-medj-2020-139585.
14. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(4):844-847.
15. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis.* 2021;53(10):737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
16. Prevention, diagnosis and treatment of a novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 15 (22.02.2022). URL: nasci.ru/?id=69768&download=1 (accessed 27.12.2022).

ABOUT THE AUTHORS

Daria A. Derisheva – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5097-1855.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Деришева Дарья Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-5097-1855.

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.

Дуничева Оксана Витальевна – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Россия.

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.

Oksana V. Dunicheva – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia.

Оценка качества жизни у неоперированных больных молодого возраста после перенесенного субарахноидального кровоизлияния

Е.В. Петрова¹, Т.Ф. Попова¹, И.А. Грибачева¹, Л.А. Щепанкевич¹, О.А. Денисова²

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

²ГБУЗ НСО «Государственная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . В настоящее время для определения уровня социально-экономического благополучия отдельных членов общества или социальных групп все чаще используется понятие «качество жизни», которое предлагается рассматривать как степень комфортности индивидуума, как внутри себя, так и в рамках своего общества. Это позволяет определить факторы, способствующие либо улучшению жизни, либо ее ухудшению. Именно поэтому изучение качества жизни, как интегральной характеристики физического, психологического, эмоционального и социального состояния больного, основанной на его субъективном восприятии, базируется на трех составляющих: многомерности, позволяющей дифференцированно определить влияние болезни и лечения на состояние больного; изменяемости во времени в зависимости от состояния больного; участия больного в оценке своего состояния, что является наиболее ценным показателем общего состояния больного.

Ц е л ь . Оценка качества жизни у неоперированных больных молодого возраста после перенесенного субарахноидального кровоизлияния (САК).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование вошли 165 больных, перенесших САК (76 мужчин, 89 женщин; средний возраст 48.82 ± 5.29 года). Все больные прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза с выявлением сосудистых факторов риска, компьютерную томографию (КТ) и КТ-ангиографию, люмбальную пункцию, транскраниальную доплерографию, ультразвуковое исследование магистральных сосудов головы и шеи, сердца, органов брюшной полости. Вегетативное обеспечение оценивали по шкале вегетативных реакций А.М. Вейна, общую и психическую астению – по опроснику MFI-20, когнитивную сферу – с применением батареи специальных тестов, психоэмоциональный статус – по шкале реактивной и личностной тревожности Ch.D. Spielberger, депрессивные расстройства – по шкале Гамильтона. Оценка качества жизни проводилась с использованием Ноттингемского профиля здоровья.

Р е з у л ь т а т ы . Снижение качества жизни в результате перенесенного САК у лиц молодого возраста зависело от уровня стигматизации и определялось выраженностью психовегетативных нарушений, симптоматической общей и психической астении, реактивной и личностной тревожности, депрессивных расстройств, когнитивных нарушений.

З а к л ю ч е н и е . Именно интегральная оценка качества жизни является основополагающим вектором в проспективном наблюдении обследованной категории больных, и, несмотря на отсутствие очаговой неврологической симптоматики у большей части пациентов, существует необходимость включения их в реабилитационные программы.

Ключевые слова: качество жизни, субарахноидальное кровоизлияние, неоперированные больные, молодой возраст.

Образец цитирования: Петрова Е.В., Попова Т.Ф., Грибачева И.А., Щепанкевич Л.А., Денисова О.А. Оценка качества жизни у неоперированных больных молодого возраста после перенесенного субарахноидального кровоизлияния // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):31-44. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-31-44

Поступила в редакцию 30.06.2022
Прошла рецензирование 28.07.2022
Принята к публикации 20.08.2022

Автор, ответственный за переписку
Петрова Екатерина Валенуровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: katenag13@inbox.ru

Received 30.06.2022
Revised 28.07.2022
Accepted 20.08.2022

Corresponding author
Ekaterina V. Petrova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: katenag13@inbox.ru

Assessment of the quality of life in non-operated young patients after subarachnoid hemorrhage

E.V. Petrova¹, T.F. Popova¹, I.A. Gribacheva¹, L.A. Shchepankevich¹, O.A. Denisova²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Currently, to determine the level of social and economic well-being of individual members of society or social groups, the concept of “quality of life” is increasingly being used which is proposed to be considered as the degree of comfort of an individual, both within himself and within his society. This allows you to identify factors that either improve life or worsen it. That is why the study of quality of life, as an integral characteristic of the physical, psychological, emotional and social state of a patient, based on his subjective perception, is stated on three components: multidimensionality, which allows to differentially determine the impact of disease and treatment on the patient’s condition; variability in time depending on the patient’s condition; participation of a patient in the assessment of his condition, which is the most valuable indicator of his general state.

Aim. Assessment of the quality of life in non-operated young patients after subarachnoid hemorrhage (SAH).

Materials and methods. The study included 165 patients with SAH (76 men, 89 women; mean age 48.82 ± 5.29 years). All patients underwent a comprehensive examination, which included the collection of complaints and anamnestic data with the identification of vascular risk factors, computed tomography (CT) and CT angiography, lumbar puncture, transcranial dopplerography, ultrasound examination of the main vessels of the head and neck, heart and abdominal organs. The vegetative state was assessed according to the A.M. Vein’s Questionnaire of Autonomic Disorders, general and mental fatigue – according to the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), cognitive ability – using a test battery, psycho-emotional status – according to the Spielberger’s State-Trait Anxiety Inventory, depressive disorders – according to the Hamilton Depression Rating Scale. Quality of life was assessed using the Nottingham Health Profile.

Results. The decrease in the quality of life as a result of SAH in young people depended on the level of stigmatization and was determined by the severity of psycho-vegetative disorders, symptomatic general and mental fatigue, state and trait anxiety, depressive disorders and cognitive impairments.

Conclusion. It is the integral assessment of quality of life that is the fundamental vector in the prospective observation of the examined patients, and, despite the absence of focal neurological symptoms and signs in most patients, there is a need to refer them to rehabilitation programs.

Keywords: quality of life, subarachnoid hemorrhage, non-operated patients, young age.

Citation example: Petrova E.V., Popova T.F., Gribacheva I.A., Shchepankevich L.A., Denisova O.A. Assessment of the quality of life in non-operated young patients after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):31-44. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-31-44

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для определения уровня социально-экономического благополучия отдельных членов общества или социальных групп все чаще используется понятие «качество жизни» (КЖ), которое стало одним из приоритетных направлений современной медицины и позволило во все современные исследования ввести термин «качество жизни, связанное со здоровьем» – Health-Related Quality of Life (HRQOL) [1–6].

Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предлагают рассматривать HRQOL как степень комфортности индивидуума, как внутри себя, так и в рамках своего общества, что позволяет определить факторы, способствующие или улучшению, или ухудшению жизни.

INTRODUCTION

Currently, to determine the level of socio-economic well-being of individual members of society or social groups, the concept of “quality of life” (QOL) is increasingly used, which has become one of the priority areas of modern medicine and has made it possible to introduce the term Health-Related Quality of Life (HRQOL) [1–6].

The World Health Organization (WHO) propose to consider HRQOL as the degree of comfort of an individual, both within himself and within his society, which allows you to determine the factors that contribute to either improving or worsening life. That is why the study of quality of life, as an integral characteristic of the physical, psychological, emotional and social state of a patient, based on his subjective per-

Именно поэтому изучение качества жизни, как интегральной характеристики физического, психологического, эмоционального и социального состояния больного, основанной на его субъективном восприятии, базируется на трех составляющих: многомерности, позволяющей дифференцированно определить влияние болезни и лечения на состояние больного; изменчивости во времени в зависимости от состояния больного; участия больного в оценке своего состояния, что является наиболее ценным показателем общего состояния больного [1–6].

Необходимо учитывать и те аспекты качества жизни, которые связаны не только с нарушением функции в результате болезни, но и с нарушением бытовой и социальной адаптации и могут рассматриваться как интегральная характеристика, на которую надо ориентироваться при оценке эффективности лечения больных [2, 4, 5].

В настоящее время накоплено достаточно данных о том, что сосудистая патология головного мозга отрицательно влияет не только на физические, но и на психические и социальные аспекты жизни пациента [7–10]. Это позволяет включить показатели качества жизни как достоверные критерии оценки эффективности программ комплексной терапии у больных с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями в структуру клинических проявлений.

У лиц молодого возраста субарахноидальное кровоизлияние (САК), как правило, имеет аневризматическое происхождение, в его основе лежат конституционально-анатомические и функциональные нарушения, характерные для системного диспластического процесса: количественные и качественные изменения краниовертебрального перехода в сочетании с аномалией развития ромбовидного мозга, гипопластическое строение сосудов головного мозга, незамкнутый Виллизиев круг и др.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить исходы субарахноидального кровоизлияния у неоперированных больных молодого возраста и оценить их качество жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Была изучена группа из 165 чел., находившихся на лечении в Региональном сосудистом центре № 1 г. Новосибирска. Среди обследованных было 76 (46.1 %) мужчин и 89 (53.9 %) женщин, средний возраст – 48.82 ± 5.29 [Me = 44; Mo = 60; K-S $p < 0.01$; Lilliefors $p < 0.01$] года. Больные были разделены на возрастные группы

ception, is based on three components: multidimensionality, which allows to differentially determine the impact of disease and treatment on the patient's condition; variability in time, depending on the patient's condition; participation of the patient in the assessment of his condition, which is the most valuable indicator of the general state of the patient [1–6].

It is also necessary to take into account those aspects of quality of life that are associated not only with impaired function as a result of disease, but also with impaired daily life and social adaptation, and can be considered as an integral characteristic that should be guided by when assessing the effectiveness of patient's treatment [2, 4, 5].

Currently, there is enough evidence that vascular pathology of the brain negatively affects not only the physical, but also the mental and social aspects of the patient's life [7–10]. This makes it possible to include life quality indicators as reliable criteria for evaluating the effectiveness of combined therapy programs in patients with acute and chronic cerebrovascular diseases in the structure of clinical manifestations.

In young people, subarachnoid hemorrhage (SAH), as a rule, has an aneurysmal origin, it is based on constitutional, anatomical and functional disorders characteristic of a systemic dysplastic process: quantitative and qualitative changes in the craniovertebral junction in combination with an abnormal development of the rhombencephalon, hypoplastic structure of the cerebral vessels, variations of the circle of Willis, etc.

AIM OF THE RESEARCH

To study the outcomes of subarachnoid hemorrhage in non-operated young patients and assess their quality of life.

MATERIALS AND METHODS

A group of 165 people who were treated at the Regional Vascular Center No. 1 in Novosibirsk was studied. Among those examined, there were 76 (46.1%) men and 89 (53.9%) women, the mean age was 48.82 ± 5.29 [Me = 44; Mo = 60; K-S $p < 0.01$; Lilliefors $p < 0.01$] years. The patients were divided into age groups according to the WHO classification. According to the conventional examination of a patient with SAH (formalized medical history), complaints and anamnestic data were collected with the identification of vascular risk factors, determination of comorbidity with an assessment of its severity, a typical neurological examination, computed tomography (CT) and CT-angiography, lumbar puncture, transcranial dopplerography, ultrasound (US) exam-

согласно классификации ВОЗ. Согласно стандарту обследования больного с САК (формализованная история болезни) проводился сбор жалоб и анамнеза с выявлением сосудистых факторов риска, определение сопутствующей соматической патологии с оценкой ее тяжести, классический неврологический осмотр, компьютерная томография (КТ) и КТ-ангиография, люмбальная пункция, транскраниальная доплерография, ультразвуковое (УЗ) исследование магистральных сосудов головы и шеи, сердца, органов брюшной полости. Вегетативное обеспечение оценивалось по шкале вегетативных реакций А.М. Вейна (1998) в модификации В.Л. Голубева (2010). Общая и психическая астения оценивалась по опроснику Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20).

Для изучения состояния когнитивной сферы были использованы: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), тест «заучивание 5 слов» (Words List Recall, ADAS-Cog), тест Векслера на повторение цифр, тест «рисование часов» (Clock Drawing Test – CDT), тест на вербальные ассоциации: литеральные и семантические категориальные, тест «зачеркивание цифр». Для оценки психоэмоционального статуса применялась шкала реактивной и личностной тревожности Ch.D. Spielberger (1970) в модификации Ю.А. Ханина (1976). Депрессивные расстройства выявлялись с применением шкалы Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D).

Оценка качества жизни проводилась с использованием Ноттингемского профиля здоровья, первая часть которого показывает влияние болезни на параметры повседневной жизни пациента, вторая – самооценку влияния состояния здоровья на повседневную жизнь.

Критериями невключения явились: перевод в нейрохирургическое отделение для оперативного лечения, декомпенсированная сопутствующая соматическая патология (сердечная недостаточность, заболевания легких, печени и почек, болезни крови, неопластические процессы, тяжелый сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз и др.), отказ больного. Ограничения по возрасту не было.

Дизайн исследования полностью соответствовал международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием статистических программ Excel из пакета Microsoft Office 2007 (США), Statistica for Windows, v.10.0. Для проверки гипотезы о соответствии выборочных рас-

inuation of the main vessels of the head and neck, heart, abdominal organs. The state of autonomic nervous system was assessed according to the A.M. Vein's Questionnaire of Autonomic Disorders (1998) modified by V.L. Golubev (2010). General and mental fatigue was assessed using the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20).

To study the cognitive sphere state, the following tests were used: the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), "learning five words" – Five-Words Test (Words List Recall, ADAS-Cog), the Wechsler Adult Intelligence Scale – the test for repeating sequences of numbers, the Clock Drawing Test (CDT), the Word Associations Test (literal and semantic categorical), the Digit Cancellation Test. To assess the psycho-emotional status, the Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory (1970) modified by Yu.A. Khanin (1976) was used. Depressive disorders were identified using the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D).

The assessment of the quality of life was carried out using the Nottingham Health Profile, the first part of which shows the impact of the disease on patient's daily life, the second – the self-assessment of the state of health impact on daily life.

The exclusion criteria: transfer to Neurosurgical Department for surgical treatment, decompensated somatic comorbidities (heart failure; lung, liver and kidney diseases; blood diseases; neoplastic processes; severe form of diabetes mellitus, hypothyroidism, thyrotoxicosis, etc.), patient's refusal. There was no age limit.

The design of the study fully complied with international and Russian legislative acts on the legal and ethical principles of biomedical research of this kind.

Statistical analysis of the results was carried out using Excel Microsoft Office 2007 (USA), Statistica for Windows, v.10.0. To test the hypothesis about the correspondence of sample distributions to the normal distribution, we used a comparison of means (M – arithmetic mean, Me – median, Mo – mode), as well as the Kolmogorov-Smirnov test (K-S) and the Lilliefors' test. The results of the normality test indicated that the absolute majority of the parameters did not have a normal distribution in the combined group and individual clinical subgroups of patients. For the subsequent analysis of quantitative indicators, non-parametric statistical methods were used. Data were presented as $Me [25\%; 75\%]$, where Me is the median, 25% are the lower and 75% are the upper percentiles. In comparing two independent samples, the Mann-Whitney test was used, the analysis of more than two independent samples was carried out using the Kruskal-Wallis test, the Duncan's test. When analyzing qualitative indicators, two-tailed Fisher's exact test

пределений теоретическому нормальному распределению Гаусса – Лапласа использовались сравнение средних (M – средней арифметической, Me – медианы, Mo – моды), а также критерий Колмогорова – Смирнова (K-S) и критерий Лиллиефорса (Lilliefors). Результаты проверки нормальности указывали, что абсолютное большинство показателей не имели нормального распределения в объединенной группе и отдельных клинических подгруппах больных. Для последующего анализа количественных показателей использовались непараметрические статистические оценки и методы анализа. Данные представляли в виде Me [25 %; 75 %], где Me – медиана, 25 % – нижние и 75 % – верхние перцентили. В процессе сравнения двух независимых выборок применяли U -критерий (Манна – Уитни), исследование более двух независимых выборок проводилось с использованием критерия Краскела – Уоллиса, теста Дункана. При анализе качественных признаков использовали двусторонний точный критерий Фишера. Определение направленности и силы связи между изучаемыми показателями проводили с помощью рангового непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. Результат представляли в виде значения коэффициента корреляции r и доверительной вероятности p .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно дизайну исследования, все больные были разделены на группы по возрасту. В первую группу вошли пациенты молодого возраста (до 45 лет – 93 чел.), вторую составили лица среднего возраста (45–59 лет – 25 чел.), третью – пожилого и старческого возраста (от 60 лет и более – 47 чел.), объединить которых позволила однородность основных показателей, а также малочисленность лиц старческого возраста. Проведенное исследование имеет большую социальную значимость, поскольку две трети выборки составили лица трудоспособного возраста. В связи с отсутствием очевидных причин формирования патологического процесса у лиц молодого возраста в рамках стандартного диагностического алгоритма был предпринят расширенный поиск дополнительных факторов риска развития САК с помощью инструментальных и лабораторных методов. При анализе данных КТ-ангиографии и УЗ доплерографии сосудов головы обращали на себя внимание особенности строения сосудистого русла головного мозга. Изменения сосудов головного мозга почти с одинаковой частотой встречались во всех группах, но

was used. Determination of the direction and strength of the relationship between the studied indicators was carried out using Spearman's correlation analysis. The result was presented as the value of the correlation coefficient r and the confidence level p .

RESULTS AND DISCUSSION

According to the study design, all patients were divided into age groups. The first group included young patients (up to 45 years old – 93 people), the second group consisted of middle-aged people (45–59 years old – 25 people), the third – geriatric patients (aged 60 and older – 47 people), which were combined due to the homogeneity of the main indicators, as well as the small number of geriatric patients. The study is of great social significance, since two-thirds of the sample were working-age people. Due to the absence of obvious reasons for the formation of the pathological process in young people, an extended search for additional risk factors for the development of SAH using clinical and laboratory methods was undertaken as a part of the standard diagnostic algorithm. When analyzing the data of CT angiography and ultrasound dopplerography of the vessels of the head, the structural features of the vascular bed of the brain attracted attention. Changes in cerebral vessels were observed almost with the same frequency in all groups, but in the group of young patients, in contrast to the geriatric group, hypoplasia of vessels was significantly more common (87.1% and 4.3%, respectively, $p < 0.0001$), aplasia (77.4% and 2.1%, $p < 0.0001$), vessel tortuosity (100% and 29.8%, $p < 0.0001$), as well as variations of the circle of Willis (70.9% and 2.1%, $p < 0.0001$), which refers to congenital dysplastic changes. In the geriatric group, in contrast to young people, atherosclerotic changes predominated with signs of vessel recalibration (100% and 2.2%, respectively, $p < 0.0001$).

According to clinical and mathematical characteristics, the heterogeneity of the group of young people attracted our attention, which led to repeated randomization; as a result two subgroups were formed: one of them included patients predominantly with the 3rd degree of stigmatization (young 1 – an average score of 28.0 [27.0; 29.0]), the other – with the 1st and 2nd degree (young 2 – an average score of 8.0 [7.0; 13.0]). At the same time, it was found that in the young 2 subgroup with a relatively low level of stigmatization, significantly more often than in all other subgroups ($p < 0.0001$), the II–III degree nephropathy and other anomalies of kidneys were detected, which explained the presence of early arterial hypertension (AH) in this group of patients. This circumstance was the reason for the evaluation of additional

в группе пациентов молодого возраста, в отличие от старшей возрастной группы, достоверно чаще отмечались гипоплазия сосудов (87.1 и 4.3 % соответственно, $p < 0.0001$), аплазия (77.4 и 2.1 %, $p < 0.0001$), патологическая извитость (100 и 29.8 %, $p < 0.0001$), а также незамкнутый Виллизиев круг (70.9 и 2.1 %, $p < 0.0001$), что относится к врожденным диспластическим изменениям. В старшей возрастной группе, в отличие от лиц молодого возраста, преобладали атеросклеротические изменения с признаками перекалибровки сосудов (100 и 2.2 % соответственно, $p < 0.0001$).

По клинико-математическим характеристикам обращала на себя внимание неоднородность группы лиц молодого возраста, что привело к повторной рандомизации, в результате которой были сформированы две подгруппы: в одной из них оказались больные преимущественно с 3-й степенью стигматизации (молодые 1 – средний балл 28.0 [27.0; 29.0]), в другой – с 1 и 2-й степенью (молодые 2 – средний балл 8.0 [7.0; 13.0]). Одновременно установлено, что в подгруппе молодые 2 с относительно низким уровнем стигматизации достоверно чаще по сравнению со всеми другими подгруппами ($p < 0.0001$) выявлялся нефроптоз II и III степени и другие аномалии почек, чем объяснялось наличие у данной группы больных ранней артериальной гипертензии (АГ). Это обстоятельство явилось поводом для оценки дополнительных сосудистых факторов риска. Очевидным фактом явилось то, что в подгруппе молодые 1 наиболее частыми дополнительными сосудистыми факторами риска являлись физическое перенапряжение (63.0 %) и длительное психоэмоциональное напряжение (31.5 %). Это роднит ее с подгруппой молодые 2: $p = 0.8790$; $p = 0.9713$. Но в то же время подгруппу молодые 2 отличало от подгруппы молодые 1 высокое распространение заболеваний сердца, курение, эндокринопатии, повышенная масса тела и дислипидемии, что приближало ее к показателям средней и старшей возрастных групп.

Поскольку у больных с цереброваскулярной патологией вообще и после САК в частности сочетание эмоционально-аффективных, вегетативных и депрессивных нарушений приводит к дополнительному усугублению нарушений памяти, внимания, динамики психических процессов, правильная и своевременная их оценка, точная диагностика и лечение этих расстройств важны, в том числе и для предотвращения снижения качества жизни.

При проведении нейропсихологического тестирования во всех обследованных группах

vascular risk factors. The obvious fact was that in the young 1 subgroup the most frequent additional vascular risk factors were physical overstrain (63.0%) and long-term psycho-emotional stress (31.5%). This makes the 1st young subgroup related to the 2 subgroup: $p = 0.8790$; $p = 0.9713$. But at the same time, the young 2 subgroup was distinguished from the young 1 subgroup by a high prevalence of heart disease, smoking, endocrinopathies, overweight and dyslipidemia, which brought it closer to the indicators of the middle-age and geriatric groups.

Since in patients with cerebrovascular pathology in general and after SAH in particular, the combination of affective emotional, autonomic and depressive disorders leads to an additional aggravation of impairment of memory, attention, and dynamics of mental processes, their correct and timely assessment, accurate diagnosis and treatment of these disorders are important, among other things, for preventing the quality of life decline as well.

When performing neuropsychological testing, varying in severity cognitive impairments were detected in all examined groups. The need for testing was due to the fact that the vast majority of patients with SAH of all ages had low mood, anxiety, fear, suspiciousness, memory loss, combined with increased irritability, irascibility, difficult attention shifting. All these manifestations have occurred in various combinations and with varying degrees of severity in different age groups, and partially masked the severity of true cognitive decline.

To determine the level of true cognitive decline, patients were presented with a battery of psychometric tests on days 19–21 post the disease onset (Table 1), which made it possible to clarify the degree of cognitive sphere impairment, also taking into account the level of education.

An analysis of the level of education showed that in the group of young people (both subgroups), patients with secondary and higher education predominated – 53–56.9%, which significantly distinguished it ($p < 0.05$) from the geriatric group (11–23.4%). The middle-age group occupied an intermediate position (9–36.0%) and had no significant differences ($p > 0.05$) from other examined groups.

In all examined age groups, indicators of mnemonic, neurodynamic and visual-spatial functions were changed in comparison with age-related reference range. A detailed analysis showed that mnemonic functions in the geriatric group reached the level of dementia disorders (22.0 [21.0; 23.0]), which significantly distinguished it from both subgroups of young patients with indicators of 26.0 [22.0; 28.0] and 25.0 [23.0; 27.0], respectively ($p < 0.001$). This fact can be easily

выявлялись когнитивные нарушения разной степени выраженности. Необходимость проведения тестирования была обусловлена тем, что у подавляющего большинства больных САК всех возрастов отмечались пониженное настроение, тревога, страх, мнительность, ослабление памяти в сочетании с повышенной раздражительностью, вспыльчивостью, затруднением переключаемости. Все эти проявления встречались в различной комбинации и с различной степенью выраженности в разных возрастных группах и частично маскировали выраженность истинного когнитивного снижения.

Для определения уровня истинного когнитивного снижения пациентам на 19–21-е сутки от начала развития болезни предъявлялась батарея психометрических шкал (табл. 1), что позволяло уточнить глубину нарушений в когнитивной сфере, в том числе с учетом уровня образования.

Анализ уровня образования показал, что в группе молодых (обеих подгруппах) преобладали пациенты со средним специальным и высшим образованием – 53–56.9 %, что достоверно отличало ее ($p < 0.05$) от старшей возрастной группы (11–23.4 %). Средняя возрастная группа занимала промежуточное (9–36.0 %) положение и не имела достоверных отличий ($p > 0.05$) от других обследуемых групп.

Во всех обследованных возрастных группах были изменены показатели мнестических, нейродинамических и зрительно-пространственных функций по сравнению с возрастными нормами. Детальный анализ показал, что мнестические функции в старшей возрастной группе достигали уровня дементных расстройств (22.0 [21.0; 23.0]), что достоверно отличало ее от обеих подгрупп молодых пациентов с показателями 26.0 [22.0; 28.0] и 25.0 [23.0; 27.0] соответственно ($p < 0.001$). Этот факт легко объясним разными нормативными показателями для различных возрастных категорий больных. Если для старшей возрастной группы имелось закономерное усугубление когнитивного дефицита в условиях острого сосудистого события, то для молодых пациентов когнитивное снижение существенно выходило за рамки возрастной нормы. Показатели нейродинамических и зрительно-пространственных функций также достигали уровня достоверных отличий ($p < 0.001$), причем это касалось не только отличий между группой молодых и старшей возрастной группой, но и больных среднего возраста ($p < 0.05$). Полученные данные свидетельствовали о том, что у подавляющего большинства пациентов имели место умеренные ког-

explained by different reference values for different age group of patients. If for the geriatric group there was a regular exacerbation of cognitive deficit in the setting of an acute vascular event, then for young patients the cognitive decline significantly went beyond the reference range. Indicators of neurodynamic and visual-spatial functions also reached the level of significant differences ($p < 0.001$), and this concerned not only the differences between the young and geriatric groups, but also middle-aged patients ($p < 0.05$). The data obtained indicated that the vast majority of patients had moderate cognitive impairments, mild and severe dementia. At the same time, it should be noted that differences were also revealed between the young 1 and young 2 subgroups: in the young 2 subgroup, the signs of mnestic and visual-spatial disorders only tended to be more pronounced ($p > 0.05$), while the indicators of neurodynamic impairments reached a significant level ($p < 0.05$), which was to some extent explained by the adverse effect of the main vascular risk factors (AH) in the young 2 subgroup. When conducting a correlation analysis with an assessment of the relationship between the severity of a cognitive defect with age, severity of SAH, and the presence of major and additional risk factors, a direct correlation was obtained ($r = 0.628$; $p = 0.0001$).

Due to the fact that cognitive impairments in their manifestations are associated with emotional and personality disorders, which could be aggravated during an acute vascular event, it became necessary to assess the level of state and trait anxiety. As follows from Table 2, the level of state anxiety differed in severity in all the examined groups and was explained by the reaction to the acute development of the pathological process. Trait anxiety was significantly higher in young people, and reached the level of pronounced disorder. At the same time, the indicators significantly differed (see Table 2) from those in the middle-age and geriatric groups of patients. Perhaps, this was due to uncertainty about the future and required further observation.

The assessment of cognitive functions and the level of anxiety suggests an obligatory study of the level of depressive disorders (Table 3). When analyzing the qualitative indicators of the severity of depression, it was found that in the young 1 subgroup, patients with no signs of depression or with a mild degree of it prevailed, which in the aggregate amounted to 91.2%, and practically did not differ from the indicators of the young 2 subgroup – 81.8%. At the same time, the indicators of the level of depression in the middle-age and geriatric groups for the number of symptomatic patients, were 21.0% and 29.0%, respectively, which did not significantly dis-

Таблица 1. Данные нейропсихологического тестирования обследованных больных в возрастных группах (баллы), Me [25 %; 75 %]**Table 1.** Data of neuropsychological testing of examined patients in different age groups (points), Me [25 %; 75 %]

Показатель Indicator	Молодые 1 Young 1	Молодые 2 Young 2	Средняя возрастная группа Middle-age group	Старшая возрастная группа Geriatric group
<i>Показатели мнестических функций / Indicators of mnestic functions</i>				
Память (МоСА-тест) / Memory (MoCA)	206.0 [22.0; 28.0]	25.0 [23.0; 27.0]	23.0 [22.0; 24.0]	22.0 [21.0; 23.0]
Тест Векслера (оперативная память и концентрация) / Wechsler Test (immediate memory and concentration):				
повторение цифр вперед repeating of digits forward	8.0 [6.0; 8.0]	7.0 [6.0; 8.0]	6.0 [5.0; 8.0]	5.0 [2.0; 8.0]
повторение цифр назад repeating of digits backwards	7.0 [4.0; 8.0]	6.0 [4.0; 9.0]	4.0 [3.0; 4.0]	3.0 [2.0; 4.0]
Тест «заучивание пяти слов» / Five-Words Test:				
немедленное воспроизведение immediate recall	5.0 [4.0; 6.0]	4.0 [4.0; 5.0]	3.0 [2.0; 3.0]	2.0 [2.0; 3.0]
отсроченное воспроизведение / delayed recall	4.0 [3.0; 6.0]	3.0 [2.0; 4.0]	2.0 [1.0; 3.0]	1.0 [1.0; 2.0]
<i>Показатели нейродинамических функций / Indicators of neurodynamic functions</i>				
Литеральные ассоциации / Literal associations	18.0 [15.0; 19.0]	16.0 [14.0; 18.0]	15.0 [13.0; 16.0]	13.0 [12.0; 15.0]
Категориальные ассоциации Categorical associations	19.0 [16.0; 20.0]	16.0 [14.0; 17.0]	14.0 [13.0; 16.0]	13.0 [13.0; 14.0]
Тест «зачеркивание цифр» Digit Cancellation Test:				
количество правильно зачеркнутых цифр number of correctly cancelled	22.0 [20.0; 23.0]	21.0 [20.0; 23.0]	19.0 [16.0; 21.0]	14.0 [14.0; 16.0]
количество ошибок / number of errors	2.0 [2.0; 3.0]	3.0 [2.0; 5.0]	5.0 [4.0; 6.0]	8.0 [6.0; 10.0]
<i>Показатели зрительно-пространственных функций / Indicators of visual-spatial functions</i>				
MoCA	9.0 [7.0; 10.0]	8.0 [7.0; 9.0]	7.0 [6.0; 7.0]	5.0 [4.0; 6.0]
Тест «рисование часов» / Clock Drawing Test	9.0 [7.0; 10.0]	8.0 [7.0; 9.0]	7.0 [5.0; 8.0]	6.0 [4.0; 7.0]

Примечание. MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

Note. MoCA – Montreal Cognitive Assessment.

нитивные, легкие дементные и выраженные дементные расстройства. При этом следует заметить, что между подгруппами молодые 1 и молодые 2 также выявлялись различия: в подгруппе молодые 2 показатели мнестических и зрительно-пространственных нарушений имели только тенденцию к более выраженному проявлению ($p > 0.05$), в то время как показатели нейродинамических нарушений достигали достоверной разницы ($p < 0.05$), что в какой-то мере объяснялось неблагоприятным влиянием основных сосудистых факторов риска (АГ) в подгруппе молодые 2. При проведении корреляционного анализа с оценкой взаимосвязи выраженности когнитивного дефекта с возрастом, тяжестью САК и наличием основных и дополнительных факторов

tinguish these groups from each other, but reached a statistical difference compared to the young 1 and young 2 subgroups. It should be noted that it was in the middle-age and geriatric groups, that patients with moderate and severe depression prevailed (79.0% and 71.0%, respectively) versus 8.8% and 18.2% in the young 1 and young 2 subgroups.

Qualitative indicators (HAM-D scores) corresponded to quantitative ones by significance. Increased total score of depression in the groups of young patients related to the questions “Work and activities,” as well as “Psychological anxiety,” which entailed uncertainty about the future, and retaining one’s job, etc. In the groups of patients of middle age and older age, the most pronounced changes were noted in the questions “Depression, hopelessness,

риска получена прямая корреляционная зависимость ($r = 0.628$; $p = 0.0001$).

В связи с тем, что когнитивные нарушения в своих проявлениях сопряжены с эмоционально-личностными расстройствами, которые могли усугубляться в условиях острого сосудистого события, возникла необходимость в оценке уровня реактивной и личностной тревожности.

Как следует из табл. 2, уровень реактивной тревожности отличался выраженностью во всех обследованных группах и объяснялся реакцией на острое развитие патологического процесса. Личностная тревожность была достоверно выше и достигала уровня выраженной у лиц молодого возраста. При этом показатели достоверно отличались (см. табл. 2) от таковых в группах пациентов среднего и старшего возраста. Возможно, это было связано с неуверенностью в завтрашнем дне и требовало дальнейшего наблюдения.

Оценка когнитивных функций и уровня тревожности предполагает облигатное исследование уровня депрессивных расстройств (табл. 3). При анализе качественных показателей степени выраженности депрессии было установлено, что в подгруппе молодые 1 преобладали пациенты с отсутствием признаков депрессии или с легкой ее степенью, которые в совокупности составили 91.2 %, что практически не отличалось от показателей подгруппы молодые 2 – 81.8 %. При этом показатели уровня депрессии в средней и старшей возрастных группах по количеству пациентов составили 21.0 и 29.0 % соответственно, что достоверно не отличало эти группы между собой, но достигало статистической разницы по сравнению с подгруппами молодые 1 и молодые 2. Следует отметить, что именно в средней и старшей возрастных группах преобладали пациенты со средней и тяжелой степенью депрессии (79.0 и 71.0 % соответственно) против 8.8 и 18.2 % в подгруппах молодые 1 и молодые 2.

helplessness, uselessness,” “Feelings of guilt,” and “Somatic anxiety.”

To assess the autonomic nervous system state (the predominance of sympathetic or parasympathetic influence), at baseline the patients were evaluated according to the Vein's Questionnaire of Autonomic Disorders (1998) modified by V.L. Golubev (2010). When interpreting the data of the questionnaire filled out by patients, it turned out that the average score in the young 1 subgroup was 49.0 [44.0; 53.0], and in the young 2 subgroup – 31.0 [27.0; 35.0], which significantly distinguished these groups from each other ($p = 0.006$). Another situation was observed in the middle-age and geriatric groups. Thus, the average score in the group of middle-aged patients was 14.0 [12.0; 18.0], in the geriatric group – 15.0 [13.0; 16.0], which did not statistically distinguish one group from another. On the other hand, a significant statistical difference ($p < 0.0001$) was found between the group of young patients and the geriatric group both in general and by subgroups (Table 4).

This revealed pattern was confirmed in the analysis of the second part of the questionnaire filled out by a doctor (see Table 4). Thus, in the young 1 subgroup, the average score was 73.0 [68.0; 75.0], which significantly differed from the young 2 subgroup – 57.0 [53.0; 59.0] ($p = 0.0023$). In the group of middle-aged patients, the average score was 27.0 [24.0; 31.0], which did not differ significantly from the value of the geriatric group – 24.0 [22.0; 27.0] ($p = 0.6066$). A more strong significance of the difference in the mean values, both when filled out by a patient and a doctor, was obtained by comparing the young 1 subgroup and the middle-age group ($p < 0.0001$), as well as the young 1 subgroup and the geriatric group ($p < 0.0001$), while the significance of the difference between these indicators between the young 2 subgroup and the middle-age and geriatric groups was $p < 0.0010$. In addition, a direct correlation was found between the scores obtained when

Таблица 2. Показатели реактивной и личностной тревожности у больных после перенесенного САК (баллы), Me [25 %; 75 %]

Table 2. Indicators of state and trait anxiety in patients after subarachnoid hemorrhage (points), Me [25%; 75%]

Тревожность Anxiety	Молодые 1 Young 1 (n = 68)	Молодые 2 Young 2 (n = 11)	Средний возраст Middle age (n = 19)	Старший возраст Older age (n = 31)	p между клиническими группами (критерий Ньюмена - Кейлса) p between clinical groups (Newman-Keuls test)					
	1	2	3	4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Реактивная State	55.0 [52.0;58.0]	49.0 [44.0;50.0]	44.0 [42.0;46.0]	43.0 [41.0;46.0]	0.0006	<0.0001	<0.0001	0.0007	<0.0001	0.3879
Личностная Trait	47.0 [45.0;48.0]	45.0 [42.0;46.0]	34.0 [33.0;35.0]	32.0 [30.0;35.0]	0.0023	<0.0001	<0.0001	<0.0010	<0.0010	0.6066

Таблица 3. Анализ качественных и количественных показателей депрессивных расстройств больных после перенесенного САК в возрастных группах (шкала Гамильтона), абс. (%)**Table 3.** The analysis of qualitative and quantitative indicators of depressive disorders in patients after subarachnoid hemorrhage in age groups (HAM-D), abs. (%)

Показатель Indicator	Молодые 1 Young 1 (n = 68)	Молодые 2 Young 2 (n = 11)	Средний возраст Middle age (n = 19)	Старший возраст Older age (n = 31)	p между клиническими группами (точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони, для HAM-D (баллы) – критерий Ньюмена – Кейлса) p between clinical groups (Fisher's exact test with Bonferroni's correction, for HAM-D (points) – Newman-Keuls test)					
	1	2	3	4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Норма No depression	27 (39.7)	2 (18.2)	2 (10.5)	1 (3.2)	0.0006	<0.0001	<0.0001	0.0007	<0.0001	0.0007
Легкая степень Mild depression	35 (51.5)	7 (63.6)	2 (10.5)	8 (25.8)	0.8320	<0.0001	0.0007	<0.0001	0.0006	0.0043
Средняя степень Moderate depression	5 (7.3)	1 (9.1)	12 (63.2)	18 (58.1)	0.7854	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.6066
Тяжелая степень Severe depression	1 (1.5)	1 (9.1)	3 (15.8)	4 (12.9)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0047	0.0871	0.2064
HAM-D (баллы / points), Me [25%; 75%]	9.0 [6.0; 14.0]	10.0 [7.0; 14.0]	15.0 [15.0; 15.0]	18.0 [15.0; 20.0]	0.8989	0.0429	0.0328	0.0431	0.0452	0.7214

П р и м е ч а н и е . HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale (шкала Гамильтона).

N o t e . HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale.

Качественные показатели (баллы HAM-D) по уровню достоверности соответствовали количественным. Повышенные показатели уровня депрессии в группах молодых пациентов касались рубрик «работоспособность и деятельность», а также «психическая тревога», что влекло за собой неуверенность в завтрашнем дне, сохранении рабочего места и т.д. В группах пациентов среднего и старшего возраста наиболее выраженные изменения отмечались в рубриках «подавленность, безнадежность, беспомощность, ненужность», «чувство вины» и «соматическая тревога».

Для оценки вегетативного обеспечения (преобладание симпатического или парасимпатического влияния) первоначально больные оценивались по шкале вегетативных реакций А.М. Вейна (1998) в модификации В.Л. Голубева (2010). При интерпретации данных опросника, заполняемого пациентами, оказалось, что средний балл в подгруппе молодые 1 составил 49.0 [44.0; 53.0], а в подгруппе молодые 2 – 31.0 [27.0; 35.0], что достоверно отличало эти группы друг от друга ($p = 0.006$). Другая ситуация наблюдалась в группах пациентов средней и старшей возрастных групп. Так, средний балл в группе пациентов среднего возраста составил 14.0 [12.0; 18.0], в группе старшего возраста – 15.0 [13.0; 16.0], что статистически не отличало одну группу от другой. Зато была обнаружена существенная статистическая разница ($p < 0.0001$) между группой

filling out the questionnaire by a patient and a doctor ($r = 0.87$; $p = 0.0035$).

The results obtained indicate that disorders of autonomic regulation are relevant for young people, and their severity directly depends on the level of stigmatization (see Table 4). The obtained data cannot be compared with similar ones, since no source was found in the available literature that would reflect the mental and autonomic nervous system state in patients with SAH, which is most likely due to the study of the neurosurgical aspect of the problem primarily.

Another essential manifestation is organic symptomatic fatigue, which largely determines the course of the pathological process, affecting performance, anxiety levels and social adaptation. Due to the fact that in patients with SAH, there are contraindications for assessing physical fatigue and activity level according to the MFI-20, thus, only general and mental fatigue were assessed according to the recommendations.

In all examined subgroups, an increase in the level of general and mental fatigue was noted: young 1 – 17.0 [13.0; 18.0] and 18.0 [14.0; 21.0] points; young 2 – 17.0 [14.0; 19.0] and 18.0 [15.0; 20.0] points; the middle-age group – 18.0 [15.0; 19.0] and 18.0 [14.0; 20.0] points; geriatric group – 18.0 [14.0; 19.0] and 19.0 [17.0; 22.0] points, respectively. It is obvious that the level of both general and mental fatigue in all subgroups was approximately

Таблица 4. Оценка вегетативной дисфункции в разных возрастных группах у больных после перенесенного субарахноидального кровоизлияния в зависимости от уровня стигматизации (баллы), Ме [25 %; 75 %]
Table 4. Assessment of autonomic dysfunction in different age groups in patients after subarachnoid hemorrhage depending on the level of stigmatization (points), Me [25%; 75%]

Показатель Indicator	Молодые 1 Young 1 (n = 68)	Молодые 2 Young 2 (n = 11)	Средний возраст Middle age (n = 19)	Старший возраст Older age (n = 31)	p между клиническими группами (критерий Ньюмана – Кейлса) p between clinical groups (Newman-Keuls test)					
	1	2	3	4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Заполнено пациентом Filled out by a patient	49.0 [44.0; 53.0]	31.0 [27.0; 35.0]	14.0 [12.0; 18.0]	15.0 [13.0; 16.0]	0.0006	<0.0001	<0.0001	0.0007	<0.0001	0.3879
Заполнено врачом Filled out by a doctor	73.0 [68.0; 75.0]	57.0 [53.0; 59.0]	27.0 [24.0; 31.0]	24.0 [22.0; 27.0]	0.0023	<0.0001	<0.0001	<0.0010	<0.0010	0.6066
Уровень стигматизации Stigmatization level	28.0 [27.0; 29.0]	8.0 [7.0; 10.0]	18.0 [17.0; 21.0]	7.0 [6.0; 9.0]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0001	0.7677	<0.0001

пациентов молодого возраста и старшей возрастной группой и в целом и по подгруппам (табл. 4).

Обнаруженная закономерность нашла свое подтверждение при анализе второй части опросника, заполненной врачом (см. табл. 4). Так, в подгруппе молодые 1 средний балл составил 73.0 [68.0; 75.0], что существенно отличалось от подгруппы молодые 2 – 57.0 [53.0; 59.0] ($p = 0.0023$). В группе больных среднего возраста средний балл составил 27.0 [24.0; 31.0], что существенно не отличалось от показателя старшей возрастной группы – 24.0 [22.0; 27.0] ($p = 0.6066$). Более убедительная достоверность разницы средних величин, как при заполнении пациентом, так и врачом, была получена при сравнении подгруппы молодые 1 и группы среднего возраста ($p < 0.0001$), а также подгруппы молодые 1 и старшей возрастной группы ($p < 0.0001$), в то время как достоверность разницы этих показателей между подгруппой молодые 2 и средней и старшей возрастной группой составляла $p < 0.0010$. Кроме того, выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями в баллах, полученными при заполнении опросника больным и врачом ($r = 0.87$; $p = 0.0035$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что вегетативные расстройства являются актуальными для лиц молодого возраста, причем их выраженность напрямую зависит от уровня стигматизации (см. табл. 4). Полученные данные не представляется возможным сравнить с аналогичными, поскольку в доступной литературе не было обнаружено ни одного источника, в котором бы отражался психовегетативный статус у

the same ($p > 0.05$). Thus, the fact that all examined patients had organic symptomatic fatigue in the acute phase of SAH was confirmed.

Since emotional and volitional, cognitive, anxiety and depressive disorders, and fatigue have a significant impact on functioning and communication with the external environment, it is customary to take them into consideration in the integral assessment of quality of life. In this study, the Nottingham Health Profile was used to assess quality of life indicators, the first part of which showed the impact of a disease on the parameters of patient's daily life, the second – self-assessment of the impact of the state of health on daily life. In all age groups in Part I of the Nottingham Health Profile, unidirectional changes were detected, which mainly concerned indicators of the energy level, physical activity and emotional reactions. At the same time, there was no significant difference in indicators between the groups. Pain in young people was manifested in a significantly lesser degree ($p < 0.001$) than in middle-aged and geriatric patients. Sleep disturbances were also more pronounced in the middle-age and geriatric groups with an even greater degree of significance ($p < 0.0001$). Social isolation in all groups practically did not suffer, which was explained by the timing of testing (19–21 days). For the same reason (days 19–21), the parameters of Part II of the Nottingham Health Profile were not evaluated. Re-testing was carried out during the study of catamnesis after 5–7 months only in a part of patients (absence from check-up, change of residence, refusal, the reason was not established). At the same time, it was found that in the elderly, according to all subscales of Part I of the

больных с САК, что, вероятнее всего, объясняется изучением прежде всего нейрохирургического аспекта проблемы.

Другим облигатным проявлением является органическая симптоматическая астения, что во многом определяет течение патологического процесса, влияя на работоспособность, уровень тревоги и социальную адаптацию. В связи с тем, что у больных с САК имеются противопоказания для оценки физической астении и уровня активности по опроснику MFI-20, согласно рекомендациям оценивались только общая и психическая астения.

Во всех обследуемых подгруппах отмечалось повышение уровня общей и психической астении: молодые 1 – 17.0 [13.0; 18.0] и 18.0 [14.0; 21.0] балла; молодые 2 – 17.0 [14.0; 19.0] и 18.0 [15.0; 20.0] балла; средняя возрастная группа – 18.0 [15.0; 19.0] и 18.0 [14.0; 20.0] балла; старшая возрастная группа – 18.0 [14.0; 19.0] и 19.0 [17.0; 22.0] балла соответственно. Очевидным является тот факт, что уровень и общей, и психической астении во всех подгруппах был приблизительно одинаков ($p > 0.05$). Таким образом, получил подтверждение факт наличия у всех обследованных больных органической симптоматической астении в острой стадии САК.

Поскольку эмоционально-волевые, когнитивные, тревожно-депрессивные и астенические расстройства оказывают существенное влияние на функционирование и связь с внешней средой, принято учитывать их при интегральной оценке качества жизни. В настоящем исследовании для оценки показателей качества жизни использовался Ноттингемский профиль здоровья, первая часть которого показывает влияние болезни на параметры повседневной жизни пациента, вторая – самооценку влияния состояния здоровья на повседневную жизнь. Во всех обследованных возрастных группах в I части Ноттингемского профиля здоровья выявлялись однонаправленные изменения, которые касались в основном показателей энергичности, физической активности и эмоциональных реакций. При этом достоверной разницы показателей между группами не определялось. Болевые ощущения у лиц молодого возраста проявлялись в достоверно меньшей степени выраженности ($p < 0.001$), чем у лиц среднего и старшего возраста. Расстройство сна также было больше выражено в средней и старшей возрастных группах с еще большей степенью достоверности ($p < 0.0001$). Социальная изоляция во всех группах практически не страдала, что объяснялось сроками проведения тестирования (19–21-е сутки). По этой же при-

Nottingham Health Profile, there was a slight positive trend, which determined the same level of quality of life. In young people in both subgroups, all indicators significantly changed for the better, but did not reach reference values, and therefore an additional control group was made, consisting of people of comparable age and level of stigmatization in undifferentiated connective tissue disease, but without SAH. The analysis of the results showed that even in the late follow-up period (after 5–7 months), for all subscales of Part I of the Nottingham Health Profile, the indicators showed a significantly substantial decrease in the quality of life of patients with SAH, which was confirmed by the results of Part II of the Nottingham Health Profile, and was accompanied by a deterioration in professional activity, housekeeping, relationships with loved ones, etc.

CONCLUSION

The whole complex of revealed disorders was presented in all age groups, but had different prevalence and degree of manifestations and, ultimately, determined the quality of life of patients. It should be noted that a comprehensive assessment of clinical, mental and autonomic, emotional and volitional, cognitive disorders and fatigue, followed by a study of the quality of life in patients of different age who had suffered SAH, judging by the literature sources, has not been carried out previously.

The decrease in quality of life because of subarachnoid hemorrhage in young people depended on the level of stigmatization, and was determined by the severity of mental and autonomic disorders (young 1 group – 73.0 [68.0; 75.0] points; young 2 group – 57.0 [53.0; 59.0] points; $p = 0.0023$), symptomatic general fatigue (17.0 [13.0; 18.0] and 13.0 [11.0; 15.0] points, respectively, $p = 0.0031$), symptomatic mental fatigue (18.0 [15.0; 20.0] and 13.0 [11.0; 14.0] points, respectively, $p = 0.0001$), state anxiety (55.0 [48.0; 58.0] and 49.0 [44.0; 50.0] points, respectively, $p = 0.0006$) and trait anxiety (47.0 [45.0; 48.0] and 45.0 [42.0; 46.0] points, respectively, $p = 0.0023$), depressive disorders (9.0 [6.0; 14.0] and 10.0 [7.0; 14.0] points, respectively, $p = 0.8989$), cognitive impairments, equivalent in both groups.

Thus, it is the integral assessment of the quality of life that is the fundamental vector in the prospective follow-up of the examined group of patients, and, despite the absence of focal neurological symptoms in most patients, there is a need to include them in rehabilitation programs.

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

чине (19–21-е сутки) оценка параметров II части Ноттингемского профиля здоровья не проводилась. Повторное тестирование было проведено при изучении катамнеза через 5–7 мес только у части пациентов (неявка на осмотр, смена места жительства, отказ, причина не установлена). При этом было выявлено, что у лиц пожилого возраста по всем субшкалам I части Ноттингемского профиля здоровья наметилась незначительная положительная динамика, что определяло тот же уровень качества жизни. У лиц молодого возраста в обеих подгруппах все показатели достоверно изменились в лучшую сторону, но не достигли нормальных значений, в связи с чем была создана дополнительная контрольная группа, состоящая из лиц сопоставимого возраста и уровня стигматизации в условиях недифференцированной дисплазии соединительной ткани, но без САК. Анализ результатов показал, что даже в отсроченный период (через 5–7 мес) по всем субшкалам I части Ноттингемского профиля здоровья показатели достоверно указывали на существенное снижение качества жизни пациентов, перенесших САК, что подтверждалось результатами II части Ноттингемского профиля здоровья и сопровождалось ухудшением профессиональной деятельности, ведения домашнего хозяйства, отношений с близкими людьми и т.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Весь комплекс выявленных нарушений был представлен во всех возрастных группах, но имел различную распространенность и глубину проявлений и, в конечном счете, определял уровень качества жизни пациентов. Следует отметить,

что комплексная оценка клинических, психовегетативных, астенических, эмоционально-волевых, когнитивных нарушений с последующим исследованием качества жизни у больных разного возраста, перенесших САК, судя по литературным источникам, ранее не проводилась.

Снижение качества жизни в результате перенесенного субарахноидального кровоизлияния у лиц молодого возраста зависело от уровня стигматизации и определялось выраженностью психовегетативных нарушений (молодые 1 – 73.0 [68.0; 75.0] балла; молодые 2 – 57.0 [53.0; 59.0] балла; $p = 0.0023$), симптоматической общей астении (17.0 [13.0; 18.0] и 13.0 [11.0; 15.0] балла соответственно, $p = 0/0031$), симптоматической психической астении (18.0 [15.0; 20.0] и 13.0 [11.0; 14.0] балла соответственно, $p = 0.0001$), реактивной тревожности (55.0 [48.0; 58.0] и 49.0 [44.0; 50.0] балла соответственно, $p = 0.0006$) и личностной тревожности (47.0 [45.0; 48.0] и 45.0 [42.0; 46.0] балла соответственно, $p = 0.0023$), депрессивных расстройств (9.0 [6.0; 14.0] и 10.0 [7.0; 14.0] балла соответственно, $p = 0.8989$), когнитивных нарушений, равнозначных в обеих группах.

Таким образом, именно интегральная оценка качества жизни является основополагающим вектором в проспективном наблюдении обследованной категории больных и, несмотря на отсутствие очаговой неврологической симптоматики у большей части пациентов, существует необходимость включения их в реабилитационные программы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем // Качественная клин. практика. 2010;1:36–38.
2. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканов А.С. Хроническая цереброваскулярная недостаточность. М., 2018. 189 с.
3. Климова Л.А. Особенности течения хронической церебральной ишемии в старших возрастных группах в динамике восстановительной терапии в условиях специализированного медицинского центра: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2009. 26 с.
4. Ковальчук В.В. Реабилитация пациентов после инсульта. М., 2021. 424 с.
5. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: ЭЛБИ, 1999. 140 с.

REFERENCES

1. Afanaseva E.V. Assessment of health-related quality of life. *Good Clinical Practice*. 2010;1:36–38. (In Russ.)
2. Gusev E.I., Chukanova E.I., Chukanov A.S. (2018). *Chronic Cerebrovascular Insufficiency*. Moscow. 189 p. (In Russ.)
3. Klimova L.A. (2009). Features of the course of chronic cerebral ischemia in older age groups in the dynamics of rehabilitation therapy in a specialized medical center. *Cand. Sci. (Med.) Thesis*. Novosibirsk. 26 p. (In Russ.)
4. Kovalchuk V.V. (2021). *Rehabilitation of Patients after a Stroke*. Moscow. 424 p. (In Russ.)
5. Novik A.A., Ionova T.I., Kind P. (1999). *The Concept of Studying the Quality of Life in Medicine*. Saint-Petersburg: ELBI. 140 p. (In Russ.)
6. Kaiser M.J., Bauer J.M., Ramsch C. et al. MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional

6. Kaiser M.J., Bauer J.M., Ramsch C. et al. MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF) // *J. Nutr. Health Aging*. 2009;13(9):782-788. DOI: 10.1007/s12603-009-0214-7.
7. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики: краткое руководство для врачей. М., 2002. 208 с.
8. Локшина А.Б. Легкие и умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 24 с.
9. Блейхер В.М. и др. Методики для исследования внимания и психомоторных реакций // *Клин. психопсихология*. М., 2002. С. 57-69.
10. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства – клинические проявления, диагностика, лечение // *Неврологич. журн.* 2007;5:45-51.
- Assessment short-form (MNA-SF). *J. Nutr. Health Aging*. 2009;13(9):782-788. DOI: 10.1007/s12603-009-0214-7.
7. Vereshchagin N.V., Piradov M.A., Suslina Z.A. (2002). *Stroke. Principles of Diagnosis, Treatment and Prevention: a Brief Guide for Physicians*. Moscow. 208 p. (In Russ.)
8. Lokshina A.B. (2005). Mild and moderate cognitive impairments in dyscirculatory encephalopathy. *Cand. Sci. (Med.) Thesis*. Moscow. 24 p. (In Russ.)
9. Bleikher V.M. et al. (2002). Methods for studying of attention and psychomotor reactions. In *Clinical Pathologic Psychology*. Moscow. P. 57-69. (In Russ.)
10. Preobrazhenskaya I.S., Yakhno N.N. Vascular cognitive impairment – clinical manifestations, diagnostic approaches and treatment. *Neurological Journal*. 2007;5:45-51. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрова Екатерина Валенуровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3839-655X.

Попова Татьяна Федоровна – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2543-422X.

Грибачева Ирина Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-8477-7746.

Щепанкевич Лариса Александровна – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6951-2205.

Денисова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, заведующий 1-м неврологическим отделением ГБУЗ НСО «Государственная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Petrova – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3839-655X.

Tatyana F. Popova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2543-422X.

Irina A. Gribacheva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8477-7746.

Larisa A. Shchepankevich – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6951-2205.

Olga A. Denisova – Cand. Sci. (Med.), Head, the 1st Department of Neurology, State Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia.

Изучение антибактериальных свойств новых производных кофеина в отношении условно-патогенных бактерий *in vitro*

Е.А. Бондарева¹, Д.В. Решетников², Л.Г. Бурова¹, С.С. Патрушев², Л.Н. Захарова¹,
А.Н. Евстропов¹, Э.Э. Шульц²

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

²ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Невосприимчивость микробов ко многим классам антимикробных препаратов является глобальной угрозой для здоровья человека и обуславливает необходимость поиска новых соединений, обладающих противомикробным действием, с низкой токсичностью и потенциально широким спектром биологической активности.

Ц е л ь . Изучить *in vitro* способность новых производных ксантинов (кофеина, 1-бутилтеобромона и 7-бутилтеофиллина) подавлять рост *Staphylococcus (S.) aureus*, *Bacillus (B.) cereus*, *Escherichia (E.) coli* и *Pseudomonas (P.) aeruginosa*.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Антибактериальная активность производных ксантинов, синтезированных в лаборатории медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, изучалась *in vitro* методом серийных разведений в жидкой питательной среде в отношении культур *S. aureus*, *B. cereus*, *E. coli* и *P. aeruginosa*.

Р е з у л ь т а т ы . Три вещества, в том числе исходные субстанции – кофеин и 7-бутилтеофиллин, антибактериальных свойств в отношении тест-микробов не проявили. Все исследованные производные ксантинов не подавляли рост *E. coli* и *P. aeruginosa*; 9 соединений, содержащих фрагменты эфиров аминокислот или ацетиленовый заместитель в положении С-8 ксантинового остова, проявили антибактериальную активность в отношении *S. aureus* и (или) *B. cereus*.

З а к л ю ч е н и е . При изучении способности природного ксантина кофеина и 12 его производных подавлять рост культур условно-патогенных бактерий выявлены антибактериальные свойства у ряда аминокислотных производных в отношении *S. aureus* и *B. cereus*. Наилучший эффект продемонстрировали соединения, содержащие фрагменты эфиров альфа- и бета-аминокислот (*L*-валина и бета-фенил-бета-аланина), что определяет перспективность дальнейших исследований.

Ключевые слова: кофеин, ксантины, антибактериальная активность, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Образец цитирования: Бондарева Е.А., Решетников Д.В., Бурова Л.Г., Патрушев С.С., Захарова Л.Н., Евстропов А.Н., Шульц Э.Э. Изучение антибактериальных свойств новых производных кофеина в отношении условно-патогенных бактерий *in vitro* // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):45-52. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-45-52

Поступила в редакцию 15.07.2022
Прошла рецензирование 29.11.2022
Принята к публикации 17.12.2022

Автор, ответственный за переписку
Евстропов Александр Николаевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: evstrop@gmail.com

Received 15.07.2022
Revised 29.11.2022
Accepted 17.12.2022

Corresponding author
Alexandr N. Evstropov: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: evstrop@gmail.com

Study of the antibacterial properties of new caffeine derivatives against opportunistic pathogenic bacteria *in vitro*

E.A. Bondareva¹, D.V. Reshetnikov², L.G. Burova¹, S.S. Patrushev², L.N. Zakharova¹, A.N. Evstropov¹, E.E. Schults²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. The resistance of microbes to many classes of antimicrobial drugs is a global threat to human health and necessitates the search for new compounds with antimicrobial activity, with low toxicity and a potentially wide range of biological activity.

Aim. To study *in vitro* the ability of new xanthine derivatives (caffeine, 1-butyltheobromine and 7-butyltheophylline) to inhibit growth *Staphylococcus (S.) aureus*, *Bacillus (B.) cereus*, *Escherichia (E.) coli* and *Pseudomonas (P.) aeruginosa*.

Materials and methods. The antibacterial activity of xanthine derivatives synthesized in the Laboratory of Medicinal Chemistry of the N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry was studied *in vitro* using serial dilutions in a liquid nutrient medium against *S. aureus*, *B. cereus*, *E. coli* and *P. aeruginosa* cultures.

Results. Three substances, including the starting material – caffeine and 7-butyltheophylline, did not show antibacterial properties against test microbes. All xanthine derivatives studied did not inhibit the growth of *E. coli* and *P. aeruginosa*; 9 compounds containing fragments of amino acid esters or an acetylene substituent in the position of the C-8 xanthine backbone showed antibacterial activity against *S. aureus* and (or) *B. cereus*.

Conclusion. When studying the ability of natural xanthine caffeine and 12 of its derivatives to inhibit the growth of cultures of opportunistic bacteria, antibacterial properties against *S. aureus* and *B. cereus* were revealed in a number of amino acid derivatives. The best effect was shown by compounds containing fragments of alpha- and beta-amino acid esters (*L*-valine and beta-phenyl-beta-alanine), which determines the prospects for further research.

Keywords: caffeine, xanthines, antibacterial activity, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Citation example: Bondareva E.A., Reshetnikov D.V., Burova L.G., Patrushev S.S., Zakharova L.N., Evstropov A.N., Shults E.E. Study of the antibacterial properties of new caffeine derivatives against opportunistic pathogenic bacteria *in vitro*. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):45-52. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-45-52

ВВЕДЕНИЕ

Возникновение микробной невосприимчивости к антибиотикам представляет собой глобальную угрозу для здоровья человека. Особую озабоченность во всем мире вызывает распространение клинических изолятов, обладающих устойчивостью ко многим классам антимикробных препаратов. Количество штаммов среди микробов-оппортунистов, таких как *Staphylococcus (S.) aureus*, *Escherichia (E.) coli*, постоянно растет. По имеющимся данным до 56 % выделяемых метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* невосприимчивы к 3–7 группам антимикробных препаратов [1, 2]. В Европе отмечен высокий уровень встречаемости метициллинрезистентных изолятов *S. aureus* – 16.9 %. В России среди нозокомиальных штаммов *S. aureus* частота метициллинрезистентных изолятов достигает 24.9 % [3]. Серьезной проблемой является множественная лекарственная устойчивость *E. coli*. На сегодняш-

INTRODUCTION

The emergence of microbial resistance to antibiotics is a global threat to human health. The spread of clinical isolates that are resistant to many classes of antimicrobial drugs is of particular concern worldwide. The number of strains of opportunistic microbes, such as *Staphylococcus (S.) aureus*, *Escherichia (E.) coli*, is constantly rising. According to available data, up to 56% of methicillin-resistant strains of *S. aureus* have resistance to 3–7 groups of antimicrobial drugs [1, 2]. In Europe, there is a high level of occurrence of methicillin-resistant isolates of *S. aureus* – 16.9%. In Russia, among nosocomial *S. aureus* isolates, the frequency of methicillin-resistant isolates reaches 24.9% [3]. A serious problem is multidrug resistance of *E. coli*. To date, more than 60% of *E. coli* strains are resistant to cephalosporins, including third-generation cephalosporins [4]. The high resistance of *Pseudomonas (P.) aeruginosa* to antibiotics is associated with the formation of biofilm

ний день более 60 % штаммов *E. coli* нечувствительны к цефалоспорином, в том числе к цефалоспорином третьего поколения [4]. Высокая способность *Pseudomonas (P.) aeruginosa* противостоять антибиотикам связана с формированием биопленки и появлением резистентных к большому количеству лекарственных средств клеток персистеров [5].

Вышеизложенное обуславливает необходимость поиска новых соединений, обладающих противомикробным действием, в том числе против условно-патогенных микроорганизмов, с низкой токсичностью и потенциально широким спектром биологической активности. Существенное значение в поиске имеет доступность исходного сырья, возможности для химической модификации и направленного усиления биологической активности первичных субстанций.

Природный 1,3,7-триметилксантин кофеин используется в качестве биостимулятора в медицине [6, 7] и представляет несомненный интерес как соединение-лидер для разработки новых агентов с ценной биологической активностью и пониженной токсичностью [8]. Внимание привлекают исследования, направленные на введение заместителей по положению С-8, поскольку замещение ксантинов по этому положению позволяет предотвратить их быстрое окисление в процессе метаболизма и, возможно, повлиять на антимикробные свойства субстанции [9, 10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить *in vitro* способность новых производных ксантинов (кофеина, 1-бутилтеобромин и 7-бутилтеофиллина) подавлять рост *S. aureus*, *E. coli* и *P. aeruginosa*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были исследованы исходные субстанции (кофеин, 1-бутилтеобромин и 7-бутилтеофиллин) и производные, синтезированные в лаборатории медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. Реакцией 8-бромкофеина с гидрохлоридами метиловых или третбутиловых эфиров альфа-аминокислот: глицина, L-валина, фенилглицина, фенилаланина, метионина или метиловым эфиром бета- и омега-аминокислот бета-аланина, бета-фенил-бета-аланина и 9-аминопеларгоновой кислоты синтезировали соответствующие производные, содержащие фрагменты аминокислот в положении С-8 кофеина: Dr-vl, Dr-gc, Dr-pg, Dr-pl, Dr-mt, Dr-in, Dr-pgc, Dr-pn. Производные пуриновых

and the appearance of persister cells that are tolerant to a large number of drugs [5].

The above makes it necessary to search for new compounds with antimicrobial activity, including against opportunistic microorganisms, with low toxicity and a potentially wide range of biological activity. The availability of raw materials, opportunities for chemical modification and targeted enhancement of biological activity of starting material are essential in the search.

Natural 1,3,7-trimethylxanthine caffeine is used as a biostimulator in medicine [6, 7] and is of undoubted interest as a lead-compound for the development of new agents with valuable biological activity and low toxicity [8]. Attention is drawn to studies aimed at the introduction of substituents at the C-8 position, since the substitution of xanthines at this position prevents their rapid oxidation during metabolism and, possibly, affects the antimicrobial properties of the substance [9, 10].

AIM OF THE RESEARCH

To study *in vitro* the ability of new xanthine derivatives (caffeine, 1-butyltheobromine and 7-butyltheophylline) to inhibit the growth of *S. aureus*, *E. coli* and *P. aeruginosa*.

MATERIALS AND METHODS

The starting material (caffeine, 1-butyltheobromine and 7-butyltheophylline) and derivatives synthesized in the Laboratory of Medicinal Chemistry of the N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry were studied. During the reaction of 8-bromine-caffeine with hydrochlorides of methyl or tert-butyl esters of alpha-amino acids: glycine, L-valine, phenylglycine, phenylalanine, methionine or methyl ester of beta- and omega- amino acids of beta-alanine, beta-phenyl-beta-alanine and 9-aminopelargonic acid were synthesized the corresponding derivatives containing fragments of amino acids in the C-8 position of caffeine: Dr-vl, Dr-gc, Dr-pg, Dr-pl, Dr-mt, Dr-in, Dr-pgc, Dr-pn. Derivatives of purine alkaloids Dr-172 and Dr-174 were synthesized by the reaction of 8-bromine-7-butyl theophylline or 8-bromine-1-butyltheobromine with beta-alanine methyl ester hydrochloride. To determine the effect of the nature of a substituent at the C-8 position of xanthine backbone, the antibacterial activity of compound Dr 250-4 containing an acetylene substituent at the C-8 position was investigated.

The following strains were used as test cultures: *S. aureus* ATCC 6538 FDA 209P, *B. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 25922, and *P. aeruginosa* ATCC 9027. These strains were received from the collection of the State Research Center for Applied Biotechnology and Microbiology, Obolensk settlement.

алкалоидов Dr-172 и Dr-174 синтезировали по реакции 8-бром-7-бутилтеофиллина или 8-бром-1-бутилтеобромина с гидрохлоридом метилового эфира бета-аланина. Для определения влияния природы заместителя в положении С-8 ксантинового остова исследовали антибактериальную активность соединения Dr 250-4, содержащего ацетиленовый заместитель в положении С-8.

В качестве тест-культур использованы штаммы *S. aureus* ATCC 6538 FDA 209P, *B. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 25922 и *P. aeruginosa* ATCC 9027 из коллекции ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», пос. Оболенск.

Культивирование бактерий проводили на агаровой и бульонной средах Мюллера – Хинтона в аэробных условиях при температуре +37 °С. Время культивирования составляло 1–2 сут. Анализ антибактериальной активности проводили методом последовательных разведений в жидкой среде в общем объеме 1 мл. Все соединения предварительно растворяли в 0.05 мл диметилсульфоксида и доводили до нужной концентрации 0.9% раствором хлорида натрия. Вносимую дозу культур бактерий определяли по Мак Фарланду и контролировали количество жизнеспособных клеток высевом на плотную питательную среду (табл. 1).

Отсутствие признаков роста в жидкой среде контролировали путем посева на поверхность агаровой среды с последующей инкубацией в стандартных условиях. В качестве отрицательного контроля тест-культуру вносили в 1 мл бульона и культивировали в тех же условиях с последующим посевом на агаровую питательную среду и учетом роста бактерий.

Для каждого соединения, проявившего антибактериальную активность, определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) – наименьшую дозу вещества, полностью подавлявшую рост бактерий [11, 12]. По результатам пяти повторных экспериментов рассчитали средние значения МИК и стандартную погрешность.

Моделирование пленкообразования проводили на фрагментах поливинилхлоридной интубационной трубки, которые полностью погружа-

The bacteria were cultured on Mueller Hinton agar and Mueller Hinton broth under aerobic conditions at a temperature of +37°C. The culturing time was 1–2 days. The analysis of antibacterial activity was carried out using the serial dilutions method in a liquid medium in a total volume of 1 ml. All compounds were previously dissolved in 0.05 ml of dimethylsulfoxide and brought to the desired concentration with 0.9% sodium chloride. The applied dose of bacterial cultures was determined according to McFarland standard, and the number of viable cells was assessed by inoculating a dense nutrient medium (Table 1).

The absence of signs of growth in the liquid medium was verified by plating on the surface of the agar medium, followed by incubation under standard conditions. As a negative control, the test culture was introduced into 1 ml of broth and cultured under the same conditions, followed by plating on an agar medium and evaluation of bacterial growth.

For each compound that showed antibacterial activity, the minimum inhibitory concentration (MIC) was determined, i.e. the smallest dose of the substance that completely inhibited bacterial growth [11, 12]. Based on the results of five repeated experiments, the average values of the MIC and the standard error were calculated.

Modeling of film formation was carried out on fragments of a polyvinyl chloride tracheal tube, which were completely immersed in a liquid nutrient medium with appropriate dilution of the substance, after which a dose of *S. aureus* was inoculated. On the second day, the tube fragment was withdrawn, washed using 0.9% sodium chloride, and immersed in a 0.02% ethylenediaminetetraacetic acid solution for 10 min to detach bacterial cells; then the obtained material was plated on a dense nutrient medium with the subsequent determination of the MIC.

RESULTS AND DISCUSSION

As a result of the studies, it was found that the starting material – caffeine, 7-butyltheophylline and beta-alanine derivative of 7-butyltheophylline (Dr-172) – did not show antibacterial properties. All xanthine derivatives did not inhibit the growth of *E. coli* and *P. aeruginosa*.

Таблица 1. Вносимые дозы бактериальных культур
Table 1. Inoculated doses of bacterial cultures

№ п/п No.	Бактериальная культура / Bacterial culture	Инокулюм, КОЕ/0.1 мл Inoculum, CFU/0.1 ml
1	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 FDA 209P	$(6.39 \pm 0.87) \times 10^3$
2	<i>B. cereus</i> ATCC 10702	$(6.50 \pm 0.76) \times 10^3$
3	<i>E. coli</i> ATCC 25922	$(6.61 \pm 0.70) \times 10^3$
4	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	$(6.06 \pm 1.11) \times 10^3$

лись в жидкую питательную среду с соответствующим разведением исследуемой субстанции, после чего вносили посевную дозу золотистого стафилококка. На вторые сутки фрагмент трубки извлекали, подвергали отмывке с использованием 0.9% раствора хлорида натрия, затем помещали в 0.02% раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты на 10 мин для открепления бактериальных клеток и далее производили высеивание на плотную питательную среду с последующим определением МИК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что исходные субстанции кофеин, 7-бутилтеофиллин и бета-аланиновое производное 7-бутилтеофиллина (Dr-172) антибактериальных свойств не проявили. Все исследованные производные ксантинов не подавляли рост *E. coli* и *P. aeruginosa*.

Среди субстанций, подавлявших рост *S. aureus* (табл. 2), наилучшую активность показали соединения, содержащие фрагменты трет-бутилового эфира *L*-валина – Dr-vl (МИК = 333.2 ± 57.78 мкг/мл) и метилового эфира β -фенил- β -аланина – Dr-pn (МИК = 408.4 ± 91.65 мкг/мл). Соединение, содержащее в ксантиновой структуре фрагмент длинноцепочечной аминокислоты (9-аминопеларгоновой кислоты) – Dr-pg, полностью ингибировало рост культуры *S. aureus* в дозе 483.3 ± 44.1 мкг/мл, Dr-pl – в дозе 583.3 ± 63.33 мкг/мл. У трех веществ МИК были выше и составили: для кофеин-метионина Dr-mt – 850 ± 76.36 мкг/мл, для кофеин-бета-аланина Dr-in – 866 ± 66.67 мкг/мл, для производного кофеин-глицина Dr-gc – 916.7 ± 60.09 мкг/мл. МИК для бета-аланинового производного 1-бутилтеобромина Dr-174 составила 666.7 ± 60.09 мкг/мл, что ниже, чем МИК для бета-аланиновых производных кофеина Dr-in и 7-бутилтеофиллина Dr-172 (866 ± 66.67 мкг/мл и >1000 мкг/мл соответственно) (см. табл. 2). Производное кофеина Dr-pgc не проявило антибактериальной активности в отношении *S. aureus*.

Для наиболее активных в отношении *S. aureus* соединений – Dr-vl и Dr-pn изучили способность подавлять образование биопленки на поверхности интубационной трубки. Вещество, содержащее фрагмент трет-бутилового эфира *L*-валина (Dr-vl), подавляло способность к пленкообразованию в МИК = 266.7 ± 16.67 мкг/мл, а производное кофеина, содержащее бета-фенил-бета-аланин (Dr-pn) – в МИК = 275 ± 25 мкг/мл.

Among the substances that inhibited the growth of *S. aureus* (Table 2), the compounds containing fragments of *L*-valine – Dr-vl tert-butyl ester (MIC = 333.2 ± 57.78 μ g/ml) and β -phenyl- β -alanine methyl esters – Dr-pn (MIC = 408.4 ± 91.65 μ g/ml) showed the best activity. The compound containing a fragment of a long-chain amino acid (9-aminopelargonic acid) – Dr-pg in the xanthine structure, completely inhibited the growth of *S. aureus* culture at a dose of 483.3 ± 44.1 μ g/ml, Dr-pl – at a dose of 583.3 ± 63.33 μ g/ml. In three substances, the MIC was higher and amounted to: 850 ± 76.36 μ g/ml for caffeine-methionine Dr-mt, 866 ± 66.67 μ g/ml for caffeine-beta-alanine Dr-in, 916.7 ± 60.09 μ g/ml for caffeine-glycine derivative Dr-gc. The MIC for the beta-alanine derivative of 1-butyltheobromine Dr-174 was 666.7 ± 60.09 μ g/ml, which is lower than the MIC for the beta-alanine derivatives of caffeine Dr-in and 7-butyltheophylline Dr-172 (866 ± 66.67 μ g/ml and >1000 μ g/ml, respectively) (see Table 2). The caffeine derivative Dr-pgc showed no antibacterial activity against *S. aureus*.

For the compounds most active against *S. aureus*, Dr-vl and Dr-pn, the ability to inhibit biofilm formation on the surface of the endotracheal tube was studied. The substance, containing a fragment of *L*-valine tert-butyl ester (Dr-vl), inhibited the film formation at MIC = 266.7 ± 16.67 μ g/ml, and the caffeine derivative containing beta-phenyl-beta-alanine (Dr-pn) – at MIC = 275 ± 25 μ g/ml.

Nine amino acid derivatives were able to inhibit the growth of *B. cereus* culture (Table 3). Substances that inhibited the growth of *S. aureus* at a concentration > 500 μ g/ml showed lower MIC values for inhibiting the growth of *B. cereus*. For caffeine-phenylalanine Dr-pl, this indicator was 150 ± 25 μ g/ml, for caffeine-methionine Dr-mt – 150 ± 17.68 μ g/ml and for caffeine-beta-alanine Dr-in – 150 ± 25 μ g/ml. Hybrid compounds Dr-pg, Dr-pgc, Dr-vl had MIC values equal to 233.3 ± 16.67 , 225 ± 25 and 206.2 ± 29.54 μ g/ml, respectively. The caffeine-beta-phenyl-beta-alanine derivative Dr-pn had an antibacterial activity against *B. cereus* in higher concentrations (MIC = 366.7 ± 66.67 μ g/ml). The caffeine-glycine derivative (Dr-gc) – MIC = 583.3 ± 83.33 μ g/ml showed even less activity against *B. cereus*.

Thus, all derivatives of caffeine and 1-butyltheobromine, containing fragments of amino acid methyl esters at the C-8 position of the xanthine backbone, showed antibacterial activity against *S. aureus* and/or *B. cereus* test strains.

Additionally, the antibacterial activity of 8-ethinylcaffeine (Dr 250-4) containing an acetylene substituent at the C-8 position of the xanthine backbone was determined. This compound completely inhibited the growth of *S. aureus* at a concentration

Таблица 2. Антибактериальная активность производных кофеина, содержащих аминокислотные фрагменты, в отношении *S. aureus***Table 2.** Antibacterial activity of caffeine derivatives, containing amino acid fragments, against *S. aureus*

№ п/п No.	Вещество / Substance	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл Minimum inhibitory concentration, µg/ml
1	Dr-pg	483.3 ± 44.1
2	Dr-pl	583.3 ± 63.33
3	Dr-mt	850 ± 76.36
4	Dr-in	866 ± 66.67
5	Dr-vl	333.2 ± 57.78
6	Dr-gc	916.7 ± 60.09
7	Dr-pn	408.4 ± 91.65
8	Dr-174	666.7 ± 60.09
9	Dr-172	>1000

Девять аминокислотных производных оказались способны тормозить рост культуры *B. cereus* (табл. 3). Вещества, которые ингибировали рост *S. aureus* в концентрации > 500 мкг/мл, показали меньшие значения МИК, подавляющие рост *B. cereus*. Для кофеин-фенилаланина Dr-pl этот показатель составил 150 ± 25 мкг/мл, для кофеин-метионина Dr-mt – 150 ± 17.68 мкг/мл и для кофеин-бета-аланина Dr-in – 150 ± 25 мкг/мл. Гибридные соединения Dr-pg, Dr-pgc, Dr-vl имели значения МИК, равные 233.3 ± 16.67, 225 ± 25 и 206.2 ± 29.54 мкг/мл соответственно. Производное кофеин-бета-фенил-бета-аланин Dr-pn оказывало антибактериальное действие в отношении *B. cereus* в более высоких концентрациях (МИК = 366.7 ± 66.67 мкг/мл). Еще меньшую активность в отношении данного тест-микроба проявило производное кофеин-глицин (Dr-gc) – МИК = 583.3 ± 83.33 мкг/мл.

Таким образом, все производные кофеина и 1-бутилтеобромина, содержащие фрагменты

of 587.5 ± 59.07 µg/ml and inhibited the growth of *B. cereus* at a concentration of 383.3 ± 72.65 µg/ml.

CONCLUSION

The ability of natural xanthine caffeine and 12 of its derivatives to inhibit the growth of four cultures of opportunistic bacteria was studied. In most amino acid derivatives of caffeine, the antibacterial properties against *S. aureus* and *B. cereus* have been revealed. The best effect was demonstrated by compounds containing fragments of alpha- and beta-amino acid esters (*L*-valine and beta-phenyl-beta-alanine), which determines the prospects for further research.

Financing. The chemical part of the work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 18-13-00361 P).

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

Таблица 3. Антибактериальная активность производных кофеина, содержащих аминокислотные фрагменты, в отношении *B. cereus***Table 3.** Antibacterial activity of caffeine derivatives, containing amino acid fragments, against *B. cereus*

№ п/п No.	Вещество / Substance	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл Minimum inhibitory concentration, µg/ml
1	Dr-pg	233.3 ± 16.67
2	Dr-pl	150 ± 25
3	Dr-mt	150 ± 17.68
4	Dr-in	150 ± 25
5	Dr-pgc	225 ± 25
6	Dr-vl	206.2 ± 29.54
7	Dr-gc	583.3 ± 83.33
8	Dr-pn	366.7 ± 66.67
9	Dr-174	708.3 ± 41.67

метиловых эфиров аминокислот в положении С-8 ксантинового остова, проявили антибактериальную активность в отношении тест-штаммов *S. aureus* и/или *B. cereus*.

Дополнительно была определена антибактериальная активность 8-этинилкофеина (Dr 250-4), содержащего ацетиленовый заместитель в положении С-8 ксантинового остова. Это соединение полностью ингибировало рост *S. aureus* в концентрации 587.5 ± 59.07 мкг/мл и подавляло рост *B. cereus* в концентрации 383.3 ± 72.65 мкг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Была изучена способность природного ксантина кофеина и 12 его производных подавлять рост четырех культур условно-патогенных бакте-

рий. Выявлены антибактериальные свойства у большинства аминокислотных производных кофеина в отношении *S. aureus* и *B. cereus*. Наилучший эффект продемонстрировали соединения, содержащие фрагменты эфиров альфа- и бета-аминокислот (*L*-валина и бета-фенил-бета-аланина), что определяет перспективность дальнейших исследований.

Финансирование. Химическая часть работы выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-13-00361 П).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Guo Y., Song G., Sun M., Wang J., Wang Y. Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus* // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020;10:107. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00107.
- Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. и др., исследоват. группа «Марафон». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014 // Клини. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(1):57–62.
- Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2018. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf> (дата обращения: 02.12.2022).
- Pormohammad A., Nasiri M.J., Azimi T. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains simultaneously isolated from humans, animals, food, and the environment: a systematic review and meta-analysis // Infect. Drug Resist. 2019;12:1181–1197. DOI: 10.2147/IDR.S201324.
- Pang Z., Raudonis R., Glick B.R. et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies // Biotechnol. Adv. 2019;37(1):177–192. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013.
- Chrysant S.G. The impact of coffee consumption on blood pressure, cardiovascular disease and diabetes mellitus // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2017;15(3):151–156. DOI: 10.1080/14779072.2017.1287563.
- Monteiro J., Alves M.G., Oliveira P.F., Silva B.M. Pharmacological potential of methylxanthines: Retrospective analysis and future expectations // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2019;59(16):2597–2625. DOI: 10.1080/10408398.2018.1461607.
- Faudone G., Arifi S., Merk D. The medicinal chemistry of caffeine // J. Med. Chem. 2021;64(11):7156–7178. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00261.

REFERENCES

- Guo Y., Song G., Sun M., Wang J., Wang Y. Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus*. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020;10:107. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00107.
- Romanov A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V. et al. and the “MARATHON” Study Group. Antimicrobial resistance of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013–2014. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2017;19(1):57–62. (In Russ.)
- Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). (2018). URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf> (accessed 02.12.2022).
- Pormohammad A., Nasiri M.J., Azimi T. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains simultaneously isolated from humans, animals, food, and the environment: a systematic review and meta-analysis. Infect. Drug Resist. 2019;12:1181–1197. DOI: 10.2147/IDR.S201324.
- Pang Z., Raudonis R., Glick B.R. et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Biotechnol. Adv. 2019;37(1):177–192. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013.
- Chrysant S.G. The impact of coffee consumption on blood pressure, cardiovascular disease and diabetes mellitus. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2017;15(3):151–156. DOI: 10.1080/14779072.2017.1287563.
- Monteiro J., Alves M.G., Oliveira P.F., Silva B.M. Pharmacological potential of methylxanthines: Retrospective analysis and future expectations. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2019;59(16):2597–2625. DOI: 10.1080/10408398.2018.1461607.
- Faudone G., Arifi S., Merk D. The medicinal chemistry of caffeine. J. Med. Chem. 2021;64(11):7156–7178. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00261.

9. Nehlig A. Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption // *Pharmacol. Rev.* 2018;70(2):384-411. DOI: 10.1124/pr.117.014407.
10. Kadi A.A., El-Tahir K.E.H., Jahng Y., Kahman A.F.M.M. Synthesis, biological evaluation and Structure Activity Relationships (SARs) study of 8-(substituted) aryloxy-caffeine // *Arab. J. Chem.* 2019;12(8):2356-2364. DOI: 10.1016/j.arabjc.2015.02.021.
11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.
12. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. 11th ed. 2018. URL: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m07/> (дата обращения: 02.12.2022).
9. Nehlig A. Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. *Pharmacol. Rev.* 2018;70(2):384-411. DOI: 10.1124/pr.117.014407.
10. Kadi A.A., El-Tahir K.E.H., Jahng Y., Kahman A.F.M.M. Synthesis, biological evaluation and Structure Activity Relationships (SARs) study of 8-(substituted) aryloxy-caffeine. *Arab. J. Chem.* 2019;12(8):2356-2364. DOI: 10.1016/j.arabjc.2015.02.021.
11. Mironov A.N. (ed.) (2012). *Guidelines for Preclinical Studies of Medicines*. Moscow: Grif. Part 1. 944 p. (In Russ.)
12. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. 11th ed. (2018). URL: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m07/> (accessed 02.12.2022).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бондарева Елена Александровна – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3921-4677.

Решетников Данила Владимирович – младший научный сотрудник лаборатории медицинской химии ФГБНУ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1749-1243.

Бурова Любовь Георгиевна – канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9736-6441.

Патрушев Сергей Сергеевич – канд. хим. наук, научный сотрудник лаборатории медицинской химии ФГБНУ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4932-0091.

Захарова Людмила Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

Евстропов Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1551-3154.

Шульц Эльвира Эдуардовна – д-р хим. наук, профессор, заведующий лабораторией медицинской химии ФГБНУ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-0761-9696.

ABOUT THE AUTHORS

Elena A. Bondareva – Assistant, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3921-4677.

Danila V. Reshetnikov – Junior Researcher, Laboratory of Medicinal Chemistry, N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1749-1243.

Lyubov G. Burova – Dr. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9736-6441.

Sergey S. Patrushev – Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher, Laboratory of Medicinal Chemistry, N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4932-0091.

Lyudmila N. Zakharova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

Alexander N. Evstropov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1551-3154.

Elvira E. Schults – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head, Laboratory of Medicinal Chemistry, N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0761-9696.

Эффективность рентгенологических методов диагностики нестабильности позвоночно-двигательного сегмента в шейном отделе

П.В. Селиверстов¹, А.Н. Кириенко², Н.А. Поздеева¹, У.В. Пичугина¹

¹ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия

²ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН, Иркутск, Россия

АННОТАЦИЯ

В е д е н и е . Стандартная спондилография является базовым методом лучевой диагностики, используется как скрининговое обследование пациентов. Рентгенография позволяет объективно оценить анатомическое состояние позвоночно-двигательных сегментов в шейном отделе позвоночника, определить период течения остеохондроза и тактику дальнейшего обследования и лечения. Различные виды смещений позвонков встречаются значительно чаще, чем это можно определить при рентгенографии позвоночника в стандартных проекциях, в результате смещений возникает болевой синдром.

Ц е л ь . Изучение эффективности традиционных методов диагностики нестабильности позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) в шейном отделе позвоночника.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Под нашим наблюдением находилось 50 пациентов (средний возраст 50.6 ± 2.19 года), поступивших в клинику ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (нейрохирургическое отделение) с диагнозом: Остеохондроз позвоночника у взрослых (код по МКБ-10 – M42.1). Для диагностики нестабильности ПДС использовались традиционные методы: обзорная рентгенография в прямой и боковой проекциях, функциональная спондилография.

Р е з у л ь т а т ы . Установлено, что наиболее часто встречаются изменения, характерные для II и III периодов остеохондроза: выпрямление шейного лордоза – у 48 чел. (96 %), снижение высоты межпозвонковых дисков – у 46 чел. (92 %), скошенность передних отделов тел позвонков – у 48 чел. (96 %), склероз замыкательных пластинок – у 37 чел. (74 %), наличие краевых костных разрастаний – у 45 чел. (90 %).

В положении максимального сгибания и разгибания в процесс формирования патологической подвижности межпозвонковых сегментов оказались вовлеченными позвонки $C_{II}-C_{VI}$, в то время как позвонки C_I и C_{VII} оставались стабильными.

Нестабильность одного шейного позвонка была выявлена у 15 пациентов (30 %). Наиболее часто наблюдали избыточную мобильность 2 позвонков – у 22 чел. (44 %), реже 3 позвонков – у 5 пациентов (10 %). Смещение 4 позвонков встречалось довольно редко – у 2 пациентов (4 %).

При анализе данных функциональной спондилографии шейного отдела позвоночника мы установили, что нестабильность ПДС у пациентов на фоне дегенерации межпозвонкового диска развивается наиболее часто в следующих сегментах: $C_{II}-C_{III}$ – 13 чел. (26 %), $C_{III}-C_{IV}$ – 34 чел. (70 %), $C_{IV}-C_V$ – 29 чел. (58 %), C_V-C_{VI} – 12 чел. (24 %).

З а к л ю ч е н и е . Нестабильность ПДС по-прежнему остается актуальной проблемой неврологии и нейрохирургии. Метод обзорной рентгенографии позволяет выявить лишь косвенные признаки нестабильности ПДС. Диагностика методом функциональной спондилографии позволила верифицировать нестабильность ПДС только в 36 % случаев.

Ключевые слова: межпозвонковый диск, остеохондроз, рентгенологическая диагностика нестабильности позвоночно-двигательного сегмента.

Образец цитирования: Селиверстов П.В., Кириенко А.Н., Поздеева Н.А., Пичугина У.В. Эффективность рентгенологических методов диагностики нестабильности позвоночно-двигательного сегмента в шейном отделе // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):53-63. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-53-63

Поступила в редакцию 12.05.2022
Прошла рецензирование 26.08.2022
Принята к публикации 23.09.2022

Автор, ответственный за переписку
Селиверстов Павел Владимирович: ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
E-mail: pavv2001@mail.ru

Received 12.05.2022
Revised 26.08.2022
Accepted 23.09.2022

Corresponding author
Pavel V. Seliverstov: Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, 1, Bortsov Revolutsii str., Irkutsk, 664003, Russia.
E-mail: pavv2001@mail.ru

The effectiveness of radiological methods for diagnosis of instability of the spinal motion segment in the cervical region

P.V. Seliverstov¹, A.N. Kirienko², N.A. Pozdeeva¹, U.V. Pichugina¹

¹Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

²Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Standard spine radiography is the basic method of radiodiagnosis, used for screening. X-ray imaging allows you to assess the anatomy of spinal motion segments in the cervical spine, determine the period of osteochondrosis and the tactics of further examination and treatment. Various types of dislocation of vertebrae are much more common than can be determined by spinal radiography in standard projections; as a result of dislocation, a pain syndrome occurs.

A i m . To study the effectiveness of conventional methods for diagnosis of instability in the spinal motion segment (SMS) in the cervical spine.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . We observed 50 patients (mean age 50.6 ± 2.19 years) who were admitted to the Clinic of the Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology (Neurosurgical Department) with a diagnosis Adult osteochondrosis of spine (ICD-10 code – M42.1). Conventional methods were used to diagnose SMS instability: plain radiography in anteroposterior and lateral projections, functional cervical spine radiography.

R e s u l t s . It was stated that the most common changes are characteristic of II and III periods of osteochondrosis: straightening of cervical lordosis – in 48 patients (96%), decrease in intervertebral disc height – in 46 patients (92%), anterior wedging of vertebral bodies – in 48 patients (96%), endplate sclerosis – in 37 patients (74%), presence of marginal osteophytes – in 45 patients (90%).

In maximum flexion and extension, the C_{II}–C_{VI} vertebrae were involved in the formation of pathological mobility of the intervertebral segments, while the C_I and C_{VII} vertebrae remained stable.

Instability in one cervical vertebra was revealed in 15 patients (30%). Most often, excessive mobility of 2 vertebrae was observed – in 22 people (44%), less often of 3 vertebrae – in 5 patients (10%). The dislocation of 4 vertebrae was quite rare – in 2 patients (4%).

When analyzing the data of functional cervical spine radiography, we have found that the SMS instability in patients with intervertebral disc degeneration develops most often in the following segments: C_{II}–C_{III} – 13 people (26%), C_{III}–C_{IV} – 34 people (70%), C_{IV}–C_V – 29 people (58%), C_V–C_{VI} – 12 people (24%).

C o n c l u s i o n . The SMS instability still remains an urgent problem in neurology and neurosurgery. Plain radiography reveals only indirect signs of SMS instability. Diagnosis by functional spondylography made it possible to verify the SMS instability only in 36% of cases.

Keywords: intervertebral disc, osteochondrosis, X-ray diagnostics of spinal motion segment instability.

Citation example: Seliverstov P.V., Kirienko A.N., Pozdeeva N.A., Pichugina U.V. The effectiveness of radiological methods for diagnosis of instability of the spinal motion segment in the cervical region. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):53–63. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-53-63

ВВЕДЕНИЕ

По данным статистики болевые синдромы чаще всего возникают в шейном отделе позвоночника. Благодаря своему особому строению и особенностям биомеханики, этот отдел позвоночника обладает максимальной свободой движений [1–5].

Движения в шейном отделе позвоночника осуществляются по спирали, на одно угловое движение приходится одно линейное. Например, флексия и экстензия на уровне шейного отдела

INTRODUCTION

According to statistics, pain syndromes most often occur in the cervical spine. Due to its special structure and biomechanics, this part of the spine has maximum mobility [1–5].

Movements in the cervical spine are executed in a spiral, and for every angular movement there is one linear movement. For example, flexion and extension at the cervical spine level are combined with lateral dislocation. Body lateroflexion (side bend) is combined with the forward movement of the joints.

позвоночника комбинируются с боковым смещением. Латерофлексия туловища (наклон в сторону) сочетается с движением суставов вперед. Ротация совершается с краниальным смещением. Эти признаки надо учитывать при оценке функциональных снимков шейного отдела позвоночника [6–10]. Если на рентгенограммах имеет место латеральное смещение тел позвонков, то у пациента может быть либо повышенная экстензия, либо плоская шея. Для позвонка величина лордоза или кифоза будет такой, чтобы в другой плоскости не было латерального смещения, так как избыточная или недостаточная флексия воспринимается организмом как совершенное движение [11–14].

Стандартная спондилография является базовым методом лучевой диагностики, используется как скрининговое обследование пациентов [15–18].

Выраженность остеохондроза рентгенологически не коррелирует с клинической картиной. Главными патогенетическими факторами являются компрессионные механизмы и рефлекторные влияния, сопровождающиеся воспалительным процессом, микроциркуляторными расстройствами и их сочетанием [19–22]. Дегенеративный процесс начинается с межпозвонкового диска, и лишь затем вовлекают другие структуры (наружная треть фиброзного кольца межпозвонкового диска, задняя продольная, желтая, межостистая связки, паравертебральные мышцы, тела позвонков, дугоотростчатые суставы), которые отвечают за сохранность его функционального состояния [23–28].

Стандартная спондилография позволяет объективно оценить анатомическое состояние позвоночно-двигательных сегментов в шейном отделе позвоночника, определить период течения остеохондроза и тактику дальнейшего обследования и лечения [29–35].

Различные виды смещений позвонков встречаются значительно чаще, чем это можно определить при рентгенографии позвоночника в стандартных проекциях. В результате смещений возникает болевой синдром [36–38].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности традиционных методов диагностики нестабильности позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) в шейном отделе позвоночника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 50 пациентов, средний возраст 50.6 ± 2.19 года.

Rotation is performed with cranial dislocation. These signs should be taken into account when evaluating radiographs of the cervical spine [6–10]. If there is a lateral dislocation of vertebral bodies on radiographs, then a patient may have either increased extension or flat neck. For a vertebra, the magnitude of lordosis or kyphosis will be such that there is no lateral dislocation in the other plane, since excessive or insufficient flexion is perceived by the body as a perfect motion [11–14].

Conventional spine radiography is the basic method of radiodiagnosis and is used as a screening [15–18].

The severity of osteochondrosis radiographically does not correlate with a clinical picture. The main pathogenetic factors are compression mechanisms and reflex effects, accompanied by an inflammatory process, microcirculatory disorders and their combination [19–22]. Degenerative process begins with the intervertebral disc, and only then other structures are involved (the outer third of the annulus fibrosus of the intervertebral disc, the posterior longitudinal, yellow, interspinous ligaments, paravertebral muscles, vertebral bodies, facet joints), which are responsible for the preservation of its functional state [23–28].

Conventional spine radiography makes it possible to assess the anatomy of the cervical spinal segments, to determine the period of osteochondrosis and the tactics of further examination and treatment [29–35].

Various types of vertebral dislocation are much more common than can be determined by using radiography of the spine in standard projections. As a result of dislocation, a pain syndrome occurs [36–38].

AIM OF THE RESEARCH

To study the effectiveness of conventional methods for diagnosis of instability of the spinal motion segment (SMS) in the cervical region.

MATERIALS AND METHODS

We observed 50 patients, mean age 50.6 ± 2.19 years. All patients were admitted to the Clinic of the Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology (Neurosurgical Department) with a diagnosis Adult osteochondrosis of spine (ICD-10 code – M42.1).

The distribution of patients depending on gender, age, neck length and period of osteochondrosis is presented in Table 1.

To diagnose SMS instability, conventional methods were used: plain radiography in anteroposterior and lateral projections, and functional radiography of the spine.

Таблица 1. Распределение пациентов ($n = 50$) по полу, возрасту, длине шеи, периоду остеохондроза
Table 1. The distribution of patients ($n = 50$) by gender, age, neck length, osteochondrosis period

Признак / Sign	Значение / Value
Пол / Gender:	
мужчины / male	13
женщины / female	37
Возраст, лет / Age, years	50.6 ± 2.19
Длина шеи, см / Neck length, cm	16.5 ± 2.11
Период остеохондроза / Period of osteochondrosis:	
II	36%
III	64%

$p > 0.5$.

Все пациенты поступили в клинику ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (нейрохирургическое отделение) с диагнозом: Остеохондроз позвоночника у взрослых (код по МКБ-10 – M42.1).

Распределение пациентов в зависимости от пола, возраста, длины шеи и периода остеохондроза представлено в табл. 1.

Для диагностики нестабильности ПДС использовались традиционные методы: обзорная рентгенография в прямой и боковой проекциях, функциональная спондилография.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программы Biostat ($p > 0.5$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течении остеохондроза позвоночника различают четыре периода (А.И. Осна, 1973, 1984):

I период – бессимптомное течение с точки зрения рентгенологической диагностики. Происходит гидрофобный и гидрофильный дисбаланс в пульпозном ядре, его внутридисковое перемещение, обусловленное начальными явлениями дегенерации. Клинические симптомы – локальная болезненность на уровне пораженного диска, дискалгия. Могут появляться боли в руке по типу невритов, артритов, а также боли в области сердца, имитирующие стенокардию.

II период – период нестабильности ПДС. Характеризуется прогрессированием дегенеративных изменений в пораженном диске (снижение внутривертебрального давления, высоты диска, распластывание фиброзного кольца), которые сопровождаются болевым синдромом с локальными болями в шейном отделе. Может продолжаться 2–3 года. Прогрессирование неврологической симптоматики наблюдается до уровня 36 % случаев, а частота боли колеблется до уровня 34 % [4].

Statistical processing of the results was carried out using the Biostat program ($p > 0.5$).

RESULTS AND DISCUSSION

During osteochondrosis of the spine, four periods are distinguished (A.I. Osna, 1973, 1984):

period I – asymptomatic course in terms of X-ray diagnostics. There is a hydrophobic and hydrophilic imbalance in the nucleus pulposus, its shift within the disc due to initial degeneration. Clinical symptoms are local pain at the impaired disc level, dyscalgia. There may be pain in the hand by the type of neuritis, arthritis, as well as chest pain, simulating angina pectoris.

period II – the period of SMS instability. It is characterized by the progression of degenerative changes in the impaired disc (decrease of pressure in the nucleus pulposus, disc height, flattening of the annulus fibrosus) which are accompanied by pain syndrome with local pain in the cervical spine. It may take 2–3 years. The progression of neurological symptoms is observed up to the level of 36% of cases, and the frequency of pain reaches up 34% [4].

period III – the period of the complete disc rupture, followed by protrusion and (or) sequestration of the pulpy nucleus of the disc (possibly with fragments of the annulus fibrosus and hyaline plates).

period IV – the period of osteochondrosis of the cervical spine. It is characterized by the spread of the degenerative process to other elements of the intervertebral junction.

The results of radiography of the examined group are presented in Table 2.

Based on the results of X-ray examination (in anteroposterior, lateral projections, in maximum flexion, extension), it was found that the most common changes are characteristic of period II and III of osteochondrosis. These include: straightening of cervical lordosis (96%, $n = 48$), loss of height of the

III период – период полного разрыва диска, вслед за которым происходит выпячивание и (или) секвестрация мягкотного ядра диска (возможно, с фрагментами фиброзного кольца и гиалиновых пластинок).

IV период – период остеохондроза шейного отдела позвоночника. Характеризуется распространением дегенеративного процесса на другие элементы межпозвонкового сочленения.

Результаты рентгенографии обследуемой группы представлены в табл. 2.

На основании результатов рентгенологических исследований (в прямой, боковой проекции, в положении максимального сгибания, разгибания) установлено, что наиболее часто встречаются изменения, характерные для II и III периодов остеохондроза. К ним относятся: выпрямление шейного лордоза (96 %, $n = 48$), снижение высоты межпозвонковых дисков (92 %, $n = 46$), скошенность передних отделов тел позвонков (96 %, $n = 48$), склероз замыкательных пластинок (74 %, $n = 37$), наличие краевых костных разрастаний (90 %, $n = 45$) (рис. 1).

Таким образом, мы подтвердили, что данный метод исследования позволяет оценить морфологическое состояние всех элементов позвоночника. Однако при оценке изменений, характерных для второго периода остеохондроза – периода нестабильности ПДС, когда прогрессирование дегенеративного процесса приводит к смещению тел позвонков относительно друг друга, стандартная спондилография позволяет выявить лишь косвенные признаки неста-

intervertebral disc (92%, $n = 46$), anterior wedging of vertebral bodies (96%, $n = 48$), endplate sclerosis (74%, $n = 37$), presence of marginal osteophytes (90%, $n = 45$) (Fig. 1).

Thus, we confirmed that this method allows us to assess the morphological state of all elements of the spine. However, when evaluating the changes characteristic of the second period of osteochondrosis – that of SMS instability, when the progression of degenerative process leads to dislocation of vertebral bodies relative to each other, standard spondylogram can reveal only indirect signs of SMS instability (straightening of cervical lordosis, loss of height of intervertebral discs, anterior wedging of vertebral bodies).

The reflection of the complex interaction and work of many elements of the spine is its functional state.

In maximum flexion and extension, the $C_{II}-C_{VI}$ vertebrae (36%, $n = 18$) were involved in the formation of pathological mobility of the intervertebral segments, while the C_I and C_{VII} vertebrae remained stable (Fig. 2). Instability of one cervical vertebra was detected in 15 patients (30%). An excessive mobility of 2 vertebrae was the most frequently observed variant. Thus, simultaneous dislocation of 2 vertebrae was diagnosed in 22 patients (44%), less often – of 3 vertebrae – in 5 patients (10%). Dislocation of 4 vertebrae was quite rare – in 2 patients (4%).

When analyzing the results of functional radiography of the cervical spine, we have revealed that instability in the spinal motion segment in patients with intervertebral disc degeneration develops most

Таблица 2. Частота встречаемости рентгенологических признаков остеохондроза, n (%)

Table 2. The prevalence of radiographic signs of osteochondrosis, n (%)

Период остеохондроза Period of osteo- chondrosis	Рентгенологический признак / Signs	n (%)
I	Рентгеннегативный / Radiolucent	1 (2)
II	Выпрямление шейного лордоза / Straightening of cervical lordosis	48 (96)
	Снижение высоты МПД / Height loss of the IVD	46 (92)
	Скошенность передних отделов тел позвонков / Anterior wedging of vertebral bodies	48 (96)
	Нестабильность ПДС / SMS instability	18 (36)
III	Дополнительно к вышеперечисленным признакам / In addition to the features listed above:	
	Склероз замыкательных пластинок / Endplate sclerosis	37 (74)
	Наличие краевых костных разрастаний / Presence of marginal osteophytes	45 (90)
	Спондилоартроз / Spondylarthrosis	30 (60)
IV	Значительное снижение высоты МПД / Significant height loss of the IVD	2 (4)
	Массивные краевые костные разрастания / Massive marginal osteophytes	5 (10)
	Спондилоартроз / Spondylarthrosis	2 (4)

П р и м е ч а н и е . МПД – межпозвонковый диск; ПДС – позвоночно-двигательный сегмент.

N o t e . IVD – intervertebral disc; SMS – spinal motion segment.

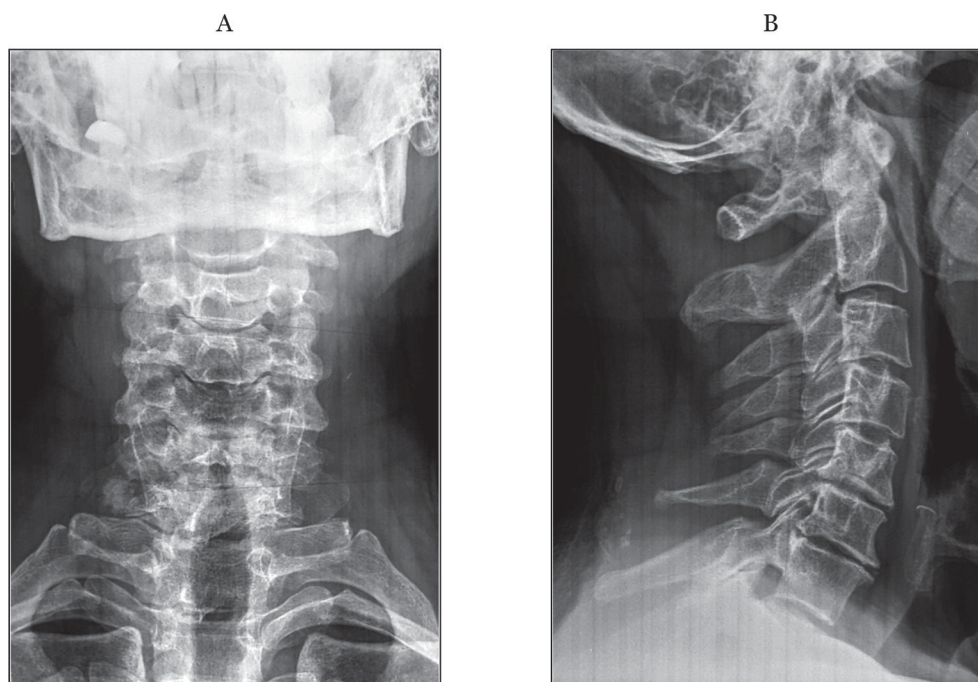


Рис. 1. Спондилограмма пациента Ш. в прямой (А) и боковой (В) проекциях
Fig. 1. The spondylogram of patient Sh.; anteroposterior (A) and lateral (B) projections

бильности ПДС позвоночника (выпрямление шейного лордоза, снижение высоты межпозвонковых дисков, скошенность передних отделов тел позвонков).

Отражением сложного взаимодействия и работы множества элементов позвоночника является его функциональное состояние.

В положении максимального сгибания и разгибания в процесс формирования патологической подвижности межпозвонковых сегментов оказались вовлеченными позвонки $C_{II}-C_{VI}$ (36 %, $n = 18$), в то время как позвонки C_I и C_{VII} оставались стабильными (рис. 2). Нестабильность одного шейного позвонка была выявлена у 15 пациентов (30 %). Наиболее часто наблюдали избыточную мобильность 2 позвонков. Так, смещение одновременно 2 позвонков диагностировано у 22 чел. (44 %), реже 3 позвонков – у 5 пациентов (10 %). Смещение 4 позвонков встречалось довольно редко – у 2 пациентов (4 %).

При анализе результатов функциональной спондилографии шейного отдела позвоночника выявлено, что нестабильность позвоночно-двигательного сегмента у пациентов на фоне дегенерации межпозвонкового диска развивается наиболее часто на следующих уровнях: $C_{II}-C_{III}$ – 26 % ($n = 13$), $C_{III}-C_{IV}$ – 70 % ($n = 34$), $C_{IV}-C_V$ – 58 % ($n = 29$), C_V-C_{VI} – 24 % ($n = 12$) (табл. 3).

Еще на раннем этапе дегенеративного процесса постепенное снижение высоты диска нару-

often at the following levels: $C_{II}-C_{III}$ – 26% ($n = 13$), $C_{III}-C_{IV}$ – 70% ($n = 34$), $C_{IV}-C_V$ – 58 % ($n = 29$), C_V-C_{VI} – 24% ($n = 12$) (Table 3).

Even in the early phase of the degenerative process, a gradual height loss of intervertebral disc interfere with the normal functioning of the whole SMS, including two adjacent vertebrae, intervertebral disc, joints, surrounding muscles, and ligaments. The development of the degenerative process is facilitated by an excessive static and dynamic load, hereditary predisposition. The intervertebral disc loses fluid, loses its cushioning function and becomes more sensitive to mechanical load. The annulus fibrosus becomes thinner, cracks appear in it, the nucleus pulposus is displaced to the periphery. The facets of the intervertebral joints run into each other, which leads to subluxation and dislocation of the vertebrae.

The resulting SMS instability increases the sensitivity of the spine to injury or sudden movements, accelerates degenerative changes that can become a source of pain.

In addition to spine radiography, all 50 patients underwent magnetic resonance imaging (MRI), which made it possible to assess the process of intervertebral disc degeneration. The main signs of the process: low signal intensity on T2-weighted images of the intervertebral disc – 96% ($n = 48$), deformation of the subarachnoid space – 68% ($n = 34$), ligamentous hypertrophy – 74% ($n = 37$), marginal

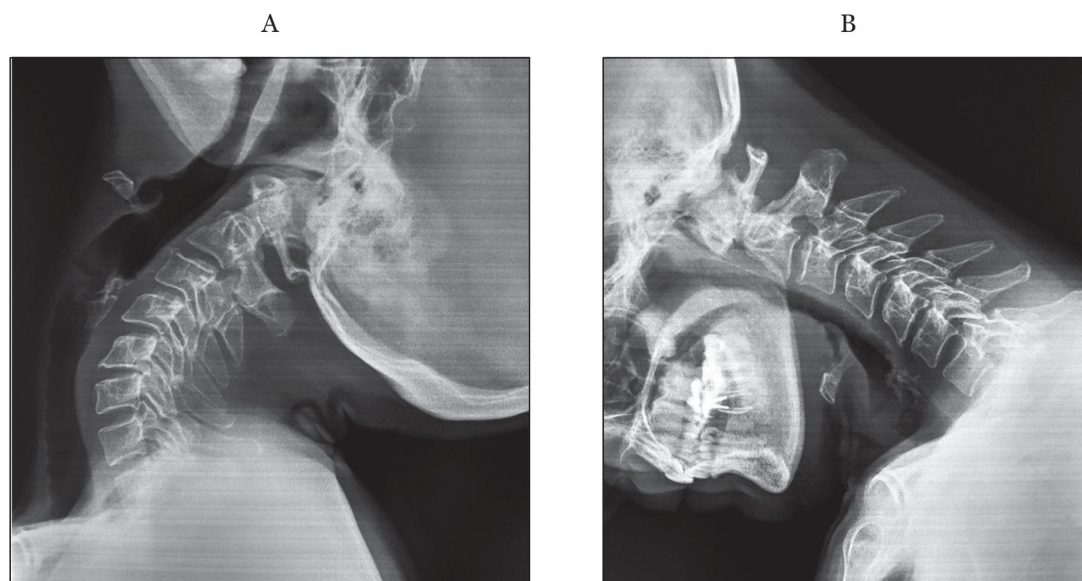


Рис. 2. Спондилография пациента Ш. при максимальных разгибании (А) и сгибании (В)
Fig. 2. The spondylography of patient Sh; maximum extension (A) and flexion (B)

шает нормальное функционирование всего ПДС, включающего два смежных позвонка, межпозвонковый диск, суставы, окружающие их мышцы и связки. Развитию дегенеративного процесса способствуют: избыточная статическая и динамическая нагрузка, наследственная предрасположенность. Межпозвонковый диск теряет воду, утрачивает амортизационную функцию и становится более чувствительным к механической нагрузке. Фиброзное кольцо истончается, в нем появляются трещины, пульпозное ядро смещается к периферии. Суставные фасетки в межпозвонковых суставах «наезжают» друг на друга, что приводит к подвывиху и смещению позвонков.

Возникающая в итоге нестабильность ПДС повышает чувствительность позвоночника к травме или резким движениям, ускоряет дегенеративные изменения, которые способны стать источником боли.

Дополнительно к спондилографии всем 50 пациентам была проведена магнитно-резонансная томография.

osteophytes – 86% ($n = 43$), narrow spinal canal – 24% ($n = 12$), disc herniation – 14% ($n = 7$). However, an MRI study cannot assess whether there is instability in spinal motion segments, which are subject to the degenerative process, and to what extent the dislocation of the vertebrae relative to each other can occur.

Despite the revealed changes on X-ray examination in anteroposterior, lateral projections, in maximum flexion and extension, which are characteristic of periods II–III of osteochondrosis, such as height loss of the intervertebral disc, anterior wedging of vertebral bodies, presence of marginal osteophytes, endplate sclerosis, straightening of cervical lordosis, the SMS instability in the studied group was detected only in 36% of cases ($n = 18$). Therefore, the main task of a doctor is the early detection of vertebral dislocations, when it is possible to successfully apply preventive measures, rational treatment and, with the help of proper employment, stabilize the existing, but still small dislocation of the vertebrae.

Таблица 3. Частота встречаемости нестабильности в позвоночно-двигательном сегменте, n
Table 3. The prevalence of instability in the spinal motion segment, n

Уровень / Level	Период остеохондроза / Period of osteochondrosis		
	II	III	IV
C _{II} -C _{III}	5	6	–
C _{III} -C _{IV}	28	12	3
C _{IV} -C _V	29	10	2
C _V -C _{VI}	16	4	2

нансная томография (МРТ), которая позволила оценить процесс дегенерации межпозвонкового диска. Основные признаки процесса: снижение интенсивности сигнала на Т2-взвешенных томограммах от межпозвонкового диска – 96 % ($n = 48$), деформация субарахноидального пространства – 68 % ($n = 34$), гипертрофия связочного аппарата – 74 % ($n = 37$), краевые остеофиты – 86 % ($n = 43$), узкий позвоночный канал – 24 % ($n = 12$), грыжа диска – 14 % ($n = 7$). Однако при МРТ-исследовании невозможно оценить, имеется ли нестабильность в позвоночно-двигательных сегментах, которые подвержены дегенеративному процессу, и в каких пределах могут происходить смещения позвонков относительно друг друга.

Несмотря на выявленные изменения при рентгенологических исследованиях в прямой, боковой проекциях, при максимальном сгибании и разгибании, которые характерны для II–III периодов остеохондроза, такие как снижение высоты межпозвонкового диска, скошенность передних углов тел позвонков, наличие краевых костных разрастаний, склероз замыкательных пластинок, выпрямление шейного лордоза, нестабильность ПДС в исследуемой группе выявляется только в 36 % случаев ($n = 18$). Поэтому главной задачей врача является раннее выявление смещений позвонков, когда можно успешно применить профилактические мероприятия, рациональное лечение и с помощью

CONCLUSION

The SMS instability still remains an urgent problem in neurology and neurosurgery. Plain radiography in anteroposterior and lateral projections reveals only indirect signs of the SMS instability. The diagnostics using functional spondylography in maximum flexion and extension positions verifies the SMS instability in only 36% of cases.

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

правильного трудоустройства стабилизировать наступившие, но еще небольшие смещения позвонков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нестабильность ПДС по-прежнему остается актуальной проблемой неврологии и нейрохирургии. Метод обзорной рентгенографии в прямой и боковой проекциях позволяет выявить лишь косвенные признаки нестабильности ПДС. Диагностика методом функциональной спондилографии в положении максимального сгибания и разгибания верифицирует нестабильность ПДС всего в 36 % случаев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайлов А.Н., Жарнов А.М., Жарнова В.В. Рентгено-спондилометрическая характеристика биомеханики в шейных позвоночно-двигательных сегментах при вертикальном положении пациента // Мед. визуализация. 2010;1:98-103.
2. Сороковиков В.А. Формирование синдрома нестабильности позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) и патогенетически обоснованные способы его коррекции: дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 2003. 187 с.
3. Хелимский А.М. Хронические дискогенные болевые синдромы шейного и поясничного остеохондроза. Хабаровск: РИОТИП, 2000. 256 с.
4. Абельская И.С., Михайлов О.А., Смышчек В.Б. Шейный остеохондроз: диагностика и медицинская реабилитация. Минск, 2007. 347 с.
5. Сороковиков В.А., Малышев В.В. Посттравматический синдром нестабильности позвоночно-двигательного сегмента. Иркутск, 2003. 117 с.
6. Вознесенская Т.Г. Боли в спине: взгляд невролога // Consilium medicum. 2006;8(2):75-79.
7. Галлямова А.Ф. Методы диагностики шейных болевых синдромов // Мануальная терапия. 2004;1(13):58-65.

REFERENCES

1. Mikhailov A.N., Zharnov A.M., Zharnova V.V. Spine X-ray characteristics of biomechanics in the cervical spinal motion segments in a plantigrade position of a patient. *Medical Visualization*. 2010;1:98-103. (In Russ.)
2. Sorokovikov V.A. (2003). Formation of the syndrome of spinal motion segment (SMS) instability and pathogenetically substantiated methods of its correction. Dr. Sci. (Med.) Thesis. Irkutsk. 187 p. (In Russ.)
3. Khelinsky A.M. (2000). *Chronic Discogenic Pain Syndromes of Cervical and Lumbar Osteochondrosis*. Khabarovsk. 256 p. (In Russ.)
4. Abelskaya I.S., Mikhailov O.A., Smychek V.B. (2007). *Cervical Osteochondrosis: Diagnosis and Medical Rehabilitation*. Minsk. 347 p. (In Russ.)
5. Sorokovikov V.A., Malyshev V.V. (2003). *Post-injury Instability Syndrome of the Spinal Motion Segment*. Irkutsk. 117 p. (In Russ.)
6. Voznesenskaya T.G. Back pain: a neurologist's point of view. *Consilium Medicum*. 2006;8(2):75-79. (In Russ.)
7. Gallyamova A.F. Methods for diagnosis of cervical pain syndromes. *Manual Therapy Journal*. 2004;1(13):58-65. (In Russ.)

8. Неврологические синдромы: Руководство для врачей / В.Л. Голубев, А.М. Вейн. 2-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 736 с.
9. Жарков П.Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения опорно-двигательной системы у взрослых и детей. М.: Видар-М, 2009. 375 с.
10. Колоскова Ж.С. Сравнение возможностей лучевых методов диагностики шейного остеохондроза позвоночника // Бюл. мед. интернет-конференций. 2014;4(11):1214.
11. Камчатов П.Р. Острая спондилогенная дорсалгия – консервативная терапия // Рус. мед. журн. 2007;10:806.
12. Смирнов В.В., Шавладзе З.Н., Раковская Г.М. Лучевая диагностика остеохондроза шейного отдела позвоночника. Обнинск: Артифлекс, 2012. 167 с.
13. Луцик А.А., Череватенко Е.В., Бондаренко Г.Ю., Пеганов А.И. Пункционная диагностика и лечение вертеброгенного рефлексорного синдрома позвоночных артерий // Хирургия позвоночника. 2014;1:78-85. DOI: 10.14531/ss2014.1.78-85.
14. Михайлов А.Н., Жарнов А.М., Жарнова В.В. Выявление дегенеративно-дистрофических поражений дисков в шейном отделе позвоночника с использованием количественной оценки движения в позвоночно-двигательном сегменте // Радиология – практика. 2009;3:4-11.
15. Михайлов А.Н., Абельская И.С., Лукьяненко Т.Н. Сравнительный анализ значимости методов лучевой диагностики при характеристике костных структур позвоночных сегментов при шейном остеохондрозе // Междунар. обзоры: клин. практика и здоровье. 2015;4(16):5-24.
16. Михайлов А.Н., Малевич Э.Е., Жарнова В.В., Жарнова О.А. Влияние локального кифоза на состояние позвонково-двигательных сегментов при шейном остеохондрозе // Здравоохранение (Минск). 2015;8:57-60.
17. Михайлов А.Н., Абельская И.С., Лукьяненко Т.Н. Современные проблемы лучевой диагностики шейного остеохондроза // Мед. новости. 2015;7(250):4-11.
18. Михайлов А.Н., Абельская И.С., Лукьяненко Т.Н. Роль количественной компьютерной томографии в оценке архитектоники костных структур у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника // Медико-биологич. проблемы жизнедеятельности. 2015;1(13):104-111.
19. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. 187 с.
20. Михайлов А.Н., Лукьяненко Т.Н. Рентгеноденситометрическая характеристика костных структур позвоночных сегментов при шейном остеохондрозе // Мед. новости. 2014;10:47-50.
21. Михайлов А.Н., Лукьяненко Т.Н. Минеральная плотность позвонков у больных с шейным остеохондрозом по данным количественной компьютерной томографии // Междунар. обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014;6(12):24-32.
22. Никифоров А.С., Мендель О.И. Дегенеративные заболевания позвоночника, их осложнения и лечение // Рус. мед. журн. 2006;14(4):247.
23. Орел А.М. Возрастные аспекты эпидемиологии дегенеративно-дистрофических изменений меж-
8. Golubev V.L., Vein A.M. (2007). *Neurological Syndromes: A Guide for Physicians*. 2nd ed., add. and revised. Moscow: Medpress-Inform. 736 p. (In Russ.)
9. Zharkov P.L. (2009). *Osteochondrosis and Other Dystrophic Changes in the Musculoskeletal System in Adults and Children*. Moscow: Vidar-M. 375 p. (In Russ.)
10. Koloskova Zh.S. Comparison of the possibilities of radiation methods for diagnosis of cervical osteochondrosis. *Medical Conferences Online*. 2014;4(11):1214. (In Russ.)
11. Kamchatov P.R. Acute back pain – conservative therapy. *Russian Medical Journal*. 2007;10:806. (In Russ.)
12. Smirnov V.V., Shavladze Z.N., Rakovskaya G.M. (2012). *Radiodiagnosis of Osteochondrosis of the Cervical Spine*. Obninsk: Artifex. 167 p. (In Russ.)
13. Lutsik A.A., Cherevatenko E.V., Bondarenko G.Yu., Peganov A.I. Puncture diagnosis and treatment of vertebral artery vertebrogenic reflex syndrome. *Spine Surgery*. 2014;1:78-85. DOI: 10.14531/ss2014.1.78-85. (In Russ.)
14. Mikhailov A.N., Zharnov A.M., Zharnova V.V. Detection of degenerative-dystrophic lesions of discs in the cervical spine using quantitative assessment of movement in the spinal motion segment. *Radiology and Practice*. 2009;3:4-11. (In Russ.)
15. Mikhailov A.N., Abelskaya I.S., Lukyanenko T.N. Comparative analysis of the importance of methods of radiology imaging in the characterization of bone structures vertebral segments with cervical osteochondrosis. *International Reviews: Clinical Practice and Health*. 2015;4(16):5-24. (In Russ.)
16. Mikhailov A.N., Malevich E.E., Zharnova V.V., Zharnova O.A. Local kyphosis influence on functional condition of vertebra-impellent segments in cervical spine. *Healthcare (Minsk)*. 2015;8:57-60. (In Russ.)
17. Mikhailov A.N., Abelskaya I.S., Lukyanenka T.N. Modern problems of radiology imaging of the cervical osteochondrosis. *Meditinskie novosti*. 2015;7(250):4-11. (In Russ.)
18. Mikhailov A.N., Abelskaya I.S., Lukyanenka T.N. The role of quantitative computed tomography in the evaluation of the architectonics of bone structures in patients with osteochondrosis of the cervical spine. *Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2015;1(13):104-111. (In Russ.)
19. Ulrikh E.V., Mushkin A.Yu. (2002). *Vertebrology by the Terms, Numbers, Drawings*. Saint Petersburg. 187 p. (In Russ.)
20. Mikhailov A.N., Lukyanenka T.N. The X-Ray densitometrical characteristic of bone structures of vertebral segments at cervical osteochondrosis. *Meditinskie novosti*. 2014;10:47-50. (In Russ.)
21. Mikhailov A.N., Lukyanenka T.N. Vertebral mineral density in patients with cervical osteochondrosis according to a quantitative computed tomography. *International Reviews: Clinical Practice and Health*. 2014;6(12):24-32. (In Russ.)
22. Nikiforov A.S., Mendel O.I. Degenerative diseases of the spine, their complications and treatment. *Russian Medical Journal*. 2006;14(4):247. (In Russ.)
23. Orel A.M. Age aspects epidemiology of degenerative dystrophic changes intervertebral disks on data system

- позвонковых дисков по данным системного анализа рентгенограмм позвоночника // Мед. визуализация. 2010;5:113-121.
24. Орлова М.А. Диагностика и лечение нестабильности шейного отдела позвоночника у детей: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996.
 25. Продан А.И., Радченко В.А., Корж Н.А. Дегенеративные заболевания позвоночника. Харьков: Кон-траст, 2007. Т. 1: Семиотика. Классификация. Диа-гностика. 272 с.
 26. Продан А.И. Ортопедические аспекты хирургиче-ского лечения стеноза позвоночного канала // Ортопедия, травматология и протезирование. 2005;1:93-97.
 27. Практическая нейрохирургия: Руководство для врачей / под ред. Б.В. Гайдара. СПб.: Гиппократ, 2002. 648 с.
 28. Путилина М.В. Особенности диагностики и лече-ния дорсопатий в неврологической практике // Consilium medicum. 2006;8(8):44-48.
 29. Рамешвили Т.Е., Труфанов Г.Е., Гайдар Б.В., Пар-фенов В.Е. Дегенеративно-дистрофические пора-жения позвоночника (лучевая диагностика, осложне-ния после дискэктомии): Руководство для вра-чей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. 218 с.
 30. Смирнов В.В. Атлас рентгенограмм шейного отдела позвоночника. 2014. 304 с.
 31. Смирнов В.В., Шавладзе З.Н., Раковская Г.М., Сав-ова М.В., Шавладзе Н.З. Лучевая диагностика остеохондроза шейного отдела позвоночника. 2012. 304 с.
 32. Луцик А.А., Прохоренко В.М., Трегуб И.С., Бонда-ренко Г.Ю., Пеганов А.И. Связь плече-лопаточного периаартроза с дегенеративными заболеваниями позвоночника // Гений ортопедии. 2015;3:50-54. DOI: 10.18019/1028-4427-2015-3-50-54.
 33. Сулайманов Ж.Д. Вариант корпороза как метод лечения нестабильных форм пояснично-крестцового остеохондроза // Хирургия позвоночника. 2008;2:36-40. DOI: 10.14531/ss2008.2.36-40.
 34. Цементис С.А. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии / под ред. Е.И. Гусева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 384 с.
 35. Чехонацкий А.А. Радикуло- и миелопатические синдромы остеохондроза шейного отдела позво-ночника: диагностика, прогнозирование течения, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2011. 51 с.
 36. Щекколова Н.Б., Таскаев А.Л. Возможности неме-дикаментозной коррекции болевого синдрома и ортопедических нарушений при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника // Пермский мед. журн. 2015;32(4):25-31.
 37. Пачулия Э.Б., Жулев Н.М., Трофимова Т.Н. и др. Комплексная диагностика стеноза шейного отдела позвоночного канала и вторичных невро-логических нарушений // Рос. семейный врач. 2006;10(3):28-32.
 38. Kim S.M., Lim T.J., Paterno J., Park J., Kim D.H. A bio-mechanical comparison of three surgical approaches in bilateral subaxial cervical facet dislocation // J. Neurosurg. Spine. 2004;1(1):108-115. DOI: 10.3171/spi.2004.1.1.0108.
 - analysis spine roentgenograms. *Medical Visualization*. 2010;5:113-121. (In Russ.)
 24. Orlova M.A. (1996). Diagnosis and treatment of insta-bility of the cervical spine in children. Cand. Sci. (Med.) Thesis. Saint Petersburg. (In Russ.)
 25. Prodan A.I., Radchenko V.A., Korzh N.A. (2007). *Degenerative Diseases of the Spine*. Kharkov: Con-trast. Vol. 1: Semiotics. Classification. Diagnostics. 272 p. (In Russ.)
 26. Prodan A.I. Orthopedic aspects of surgical treatment for spinal canal stenosis. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 2005;1:93-97.
 27. Gaidar B.V. (ed.) (2002). *Practical Neurosurgery: A Guide for Physicians*. Saint Petersburg: Hippocrates. 648 p. (In Russ.)
 28. Putilina M.V. Features of diagnosis and treatment of dorsopathies in neurological practice. *Consilium Medi-cum*. 2006;8(8):44-48. (In Russ.)
 29. Rameshvili T.E., Trufanov G.E., Gaidar B.V., Parfenov V.E. (2011). *Degenerative and Dystrophic Lesions of the Spine (X-Ray Diagnosis, Complications after Discectomy): A guide for Physicians*. Saint Petersburg: ELBI-SPb. 218 p. (In Russ.)
 30. Smirnov V.V. (2014). *Atlas of Radiographs of the Cer-vical Spine*. 304 p.
 31. Smirnov V.V., Shavladze Z.N., Rakovskaya G.M., Sav-vova M.V., Shavladze N.Z. (2012). *Radiodiagnosis of Osteochondrosis of the Cervical Spine*. 304 c.
 32. Lutsik A.A., Prokhorenko V.M., Tregub I.S., Bonda-renko G.Yu., Peganov A.I. The relationship of hume-roscapular periarthrosis and the spine degenerative diseases. *Orthopaedic Genius*. 2015;3:50-54. DOI: 10.18019/1028-4427-2015-3-50-54. (In Russ.)
 33. Sulajmanov Zh.D. Corporodesis as a variant of treat-ment for unstable lumbosacral osteochondrosis. *Spine Surgery*. 2008;2:36-40. DOI: 10.14531/ss2008.2.36-40. (In Russ.)
 34. Tsementis S.A. (2007). *Differential Diagnostics in Neurology and Neurosurgery* (ed. by E.I. Guseva). Moscow: GEOTAR-Media. 384 p. (In Russ.)
 35. Chekhonatskiy A.A. (2011). Radiculopathy and myelo-pathic syndromes of osteochondrosis of the cervical spine: diagnosis, prognosis, treatment. Dr. Sci. (Med.) Thesis. Saratov. 51 p. (In Russ.)
 36. Shchekolova N.B., Taskaev A.L. Opportunities of nonmedicamentous correction of pain syndrome and orthopedic disturbances in degenerative-dystro-phic spinal column changes. *Perm Medical Journal*. 2015;32(4):25-31. (In Russ.)
 37. Pachuliya E.B., Zhulev N.M., Trofimova T.N. et al. Complex diagnostis of cervical spinal stenosis and sec-ondary neurological failures. *Russian Family Doctor*. 2006;10(3):28-32.
 38. Kim S.M., Lim T.J., Paterno J., Park J., Kim D.H. A bio-mechanical comparison of three surgical approaches in bilateral subaxial cervical facet dislocation. *J. Neurosurg. Spine*. 2004;1(1):108-115. DOI: 10.3171/spi.2004.1.1.0108.

ABOUT THE AUTHORS

Pavel V. Seliverstov – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head, Laboratory of Radiodiagnosis, Scientific and Clinical Department of Neurosurgery,

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Селиверстов Павел Владимирович – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией лучевой диагностики научно-клинического отдела нейрохирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия. ORCID: 0000-0002-4050-9157.

Кириенко Анна Николаевна – врач-рентгенолог высшей категории, заведующий рентгенологическим отделением ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН, Иркутск, Россия.

Поздеева Надежда Алексеевна – врач-рентгенолог высшей категории, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия. ORCID: 0000-0001-6023-9273.

Пичугина Ульяна Владимировна – врач-рентгенолог высшей категории отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия. ORCID: 0000-0002-1389-5558.

Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4050-9157.

Anna N. Kirienko – Radiologist, Head, X-ray Department, Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia.

Nadezhda A. Pozdeeva – Radiologist, Head, Department of Radiodiagnosis, Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6023-9273.

Ulyana V. Pichugina – Radiologist, Department of Radiodiagnosis, Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1389-5558.

Оценка качества жизни больных лимфомой Ходжкина в дебюте заболевания и после перенесенной химиолучевой терапии

Я.Ю. Шебуняева^{1, 2}, И.Н. Нечунаева³, Е.В. Воронцова², М.С. Войтко¹, Т.И. Поспелова¹

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

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

³ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Прогресс в понимании биологии лимфомы Ходжкина (ЛХ) и улучшение подходов к противоопухолевой терапии ЛХ позволили повысить выживаемость больных на всех этапах заболевания. Так, 5-летняя общая выживаемость составляет более 85 % даже у пациентов с III–IV стадиями заболевания. Однако ранние осложнения и отдаленные последствия комбинированной химиолучевой терапии остаются актуальной проблемой, снижая качество жизни пациентов.

Ц е л ь . Оценить качество жизни больных ЛХ в разные периоды заболевания: в момент диагностики опухолевого процесса и после проведения программной полихимиотерапии.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование включены 46 больных с впервые выявленной ЛХ, госпитализированных в гематологические отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» и ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» г. Новосибирска. Группа контроля представлена 46 условно здоровыми людьми, не имеющими опухолевого процесса или обострения хронических заболеваний. В качестве инструмента для оценки качества жизни использовался стандартный опросник SF-36 Health Survey.

Р е з у л ь т а т ы . Качество жизни больных было достоверно выше у больных в дебюте заболевания, чем после проведения специфической противоопухолевой терапии. В сравнении с контрольной группой, у пациентов с ЛХ как до начала лечения, так и после перенесенной химиолучевой терапии отмечено ухудшение физического состояния, влияющего на повседневную деятельность. Также с увеличением курсов противоопухолевой терапии достоверно ухудшалось эмоциональное и физическое здоровье больных ЛХ, а интенсивность болевого синдрома была выше у пациентов с распространенными стадиями заболевания.

З а к л ю ч е н и е . В настоящее время оценка качества жизни у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови в дебюте заболевания и после противоопухолевой терапии может помочь в достижении оптимальных результатов терапии с сохранением высокого уровня качества жизни.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, качество жизни, эффективность терапии, токсичность терапии.

Образец цитирования: Шебуняева Я.Ю., Нечунаева И.Н., Воронцова Е.В., Войтко М.С., Поспелова Т.И. Оценка качества жизни больных лимфомой Ходжкина в дебюте заболевания и после перенесенной химиолучевой терапии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):64-76. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-64-76

Поступила в редакцию 14.12.2022
Прошла рецензирование 26.12.2022
Принята к публикации 22.01.2023

Автор, ответственный за переписку
Шебуняева Яна Юрьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: jana.shebuniaeva@yandex.ru

Received 14.12.2022
Revised 26.12.2022
Accepted 22.01.2023

Corresponding author
Yana Yu. Shebuniaeva: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: jana.shebuniaeva@yandex.ru

Quality of life assessment in patients with Hodgkin's lymphoma at disease onset and after chemoradiotherapy

Ya.Yu. Shebunyaeva^{1, 2}, I.N. Nechunaeva³, E.V. Vorontsova², M.S. Voytko¹, T.I. Pospelova¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

³City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . An advance in understanding the biology of Hodgkin's lymphoma (HL) and improved approaches to anticancer therapy of HL allowed increasing the survival of patients at all stages of the disease. Thus, the 5-year overall survival is more than 85% even in HL patients with III–IV stages. However, early complications and long-term effects of combined chemoradiotherapy remain an urgent problem, reducing the quality of life of patients.

A i m . To assess the quality of life of patients with HL in different periods of the disease: at the time of diagnosis of the tumor process and after multiagent chemotherapy programs.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The study included 46 patients with newly diagnosed HL, hospitalized in the Hematology Departments of the City Clinical Hospital No. 2 and the Novosibirsk Regional Clinical Hospital. The control group was represented by 46 apparently healthy people without a tumor process or exacerbation of chronic diseases. The SF-36 Health Survey was used as a tool for assessing the quality of life.

R e s u l t s . The quality of life of patients was significantly higher in patients at onset of the disease than after specific anticancer therapy. Compared with the control group, in patients with HL, both before the start of treatment and after chemoradiotherapy, a deterioration in the physical condition affecting daily activities was noted. Also, with an increase in the number of courses of anticancer therapy, the emotional and physical health of patients with HL worsened significantly, and the intensity of pain syndrome was higher in patients with advanced stages of the disease.

C o n c l u s i o n . Currently, the assessment of the quality of life in patients with hematologic malignancies at onset of the disease and after anticancer therapy can help achieve optimal therapy results while maintaining a high level of quality of life.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, quality of life, efficacy of therapy, toxicity of therapy.

Citation example: Shebunyaeva Ya.Yu., Nechunaeva I.N., Vorontsova E.V., Voytko M.S., Pospelova T.I. Quality of life assessment in patients with Hodgkin's lymphoma at disease onset and after chemoradiotherapy. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):64-76. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-64-76

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является злокачественным клональным В-клеточным лимфопролиферативным новообразованием, характеризующимся наличием в опухолевом субстрате немногочисленной популяции клеток Ходжкина, Березовского – Рида – Штернберга, а также лакунарных, мумифицированных и LP-клеток. Иммунофенотип патологических клеток представлен следующими маркерами: CD30+, CD15+, слабо выраженным PAX5+ и в 20–40 % случаев – CD20+ [1]. Прогресс в понимании биологии ЛХ и улучшение подходов к противоопухолевой терапии повысили выживаемость больных на всех этапах заболевания. Так, 5-летняя общая выживаемость составляет более 85 % даже у пациентов с III–IV стадиями заболевания. Однако ранние осложнения и отдаленные последствия комби-

INTRODUCTION

Hodgkin's lymphoma (HL) is a malignant clonal B-cell lymphoproliferative neoplasm characterized by the presence of a small population of Hodgkin's, Reed-Sternberg cells, as well as lacunar, mummified and lymphocytic and histologic cells in the tumor substrate. The immunophenotype of pathological cells is represented by the following markers: CD30+, CD15+, mildly expressed PAX5+ and, in 20–40% of cases, CD20+ [1]. An advance in understanding the biology of HL and improved approaches to anticancer therapy increased the survival of patients at all stages of the disease. Thus, the 5-year overall survival is more than 85% even in HL patients with III–IV stages. However, early complications and long-term consequences of combined chemoradiotherapy are becoming an increasingly urgent problem for the global medical community as the number of HL sur-

нированной химиолучевой терапии становятся все более актуальной проблемой для мирового медицинского сообщества по мере увеличения числа пациентов, излечившихся от ЛХ [2]. Наиболее часто встречающимися токсическими эффектами химиолучевого лечения являются поражения печени (токсический гепатит, хроническая печеночная недостаточность), сердечно-сосудистой и дыхательной систем (острый коронарный синдром, пороки клапанного аппарата сердца, плевриты, перикардиты, хроническая дыхательная недостаточность), иммунодефицитные состояния, а также эндокринные расстройства и скелетно-мышечные изменения [2–5]. Риск их возникновения связан с вариантом терапии, возрастом пациентов, коморбидным фоном и другими факторами [3].

Учитывая высокую курбельность ЛХ, молодой трудоспособный возраст основной группы пациентов, их стремление к созданию семьи и деторождению, особый приоритет приобретает вопрос о качестве жизни этих больных. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, термин «качество жизни» (КЖ) охватывает физическое, психологическое, эмоциональное и социальное здоровье человека, основанное на его восприятии своего места в обществе.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка качества жизни больных ЛХ в разные периоды заболевания: в момент диагностики опухолевого процесса и после проведения программной полихимиотерапии (ПХТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: обсервационное проспективное исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол от 30.11.2020 № 129). Все включенные в исследование пациенты дали согласие на участие в исследовании. Основную группу составили 46 больных с впервые выявленной ЛХ. Распределение больных по полу было следующим: мужчин – 24 (52 %), женщин – 22 (48 %). Средний возраст пациентов с ЛХ на момент исследования составил 38 [32, 46] лет (данные представлены как медиана [25-й; 75-й перцентиль]). Обследование и лечение больных ЛХ осуществлялось в условиях гематологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» и гематологического отделения с блоком асептических палат ГБУЗ НСО «Государственная Новоси-

живоров increases [2]. The most common toxic effects of chemoradiotherapy are drug induced liver injury (toxic hepatitis, chronic liver failure), cardiovascular and respiratory disorders (acute coronary syndrome, valvular heart disease, pleurisy, pericarditis, and chronic respiratory failure), immunodeficiency states, as well as endocrine disorders and musculoskeletal changes [2–5]. The risk of their occurrence is associated with the treatment regimen, age of patients, comorbidities, and other factors [3].

Given the high curability of HL, the young working age of the main group of patients, their desire to create a family and give birth to a child, the issue of these patients' quality of life acquires special priority. According to the definition of the World Health Organization, the term "quality of life" (QoL) covers the physical, psychological, emotional and social health of a person, based on his perception of his place in society.

AIM OF THE RESEARCH

Assessment of the quality of life of patients with HL in different periods of the disease: at the time of tumor process diagnosis and after multiagent chemotherapy (MCT).

MATERIALS AND METHODS

Study design: observational prospective study. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (No. 129 dated November 30, 2020). All patients gave consent to participate in the study. The main group consisted of 46 patients with newly diagnosed HL. The distribution of patients by sex was as follows: men – 24 (52%), women – 22 (48%). The mean age of patients with HL at the time of the study was 38 [32, 46] years (data are presented as median [25th; 75th percentile]). The examination and treatment of patients with HL was carried out at the Hematology Department of the City Clinical Hospital No. 2 and the Hematology Department with a Block of Aseptic Wards of the State Regional Clinical Hospital (Novosibirsk) as part of the provision of high-tech and specialized medical care. Treatment with the ABVD regimen (doxorubicin, bleomycin, vincristine, dacarbazine) at the stage of remission induction was performed in 12 patients, the BEACOPP regimen (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone) – in 27 patients, the ABVD regimen with escalation to the BEACOPP regimen – in 7 patients. The total number of courses performed ranged from 2 to 8 cycles. According to the results of therapy, all patients achieved significant clinical and hematological

бирская областная клиническая больница» (Новосибирск) в рамках оказания высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи. Курс ABVD (доксорубицин, блеомицин, винкристин, дакарбазин) на этапе индукции ремиссии был проведен у 12 пациентов, BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, викристин, прокарбазин, преднизолон) – у 27 больных, курс ABVD с эскалацией до BEACOPP – у 7 чел. Суммарно количество проведенных курсов составило от 2 до 8 циклов. По результатам терапии все пациенты достигли значимых клинико-гематологических показателей в виде уменьшения объема опухолевой массы и нивелирования симптомов общей интоксикации (В-симптомов).

В контрольную группу было включено 46 условно здоровых лиц, не имеющих опухолевого процесса или обострения хронических заболеваний: 26 (57 %) женщин и 20 (43 %) мужчин, средний возраст – 37 [29; 51] лет.

В качестве инструмента для оценки КЖ использовался стандартный опросник SF-36 Health Survey с оценкой 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование (ФФ); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ); интенсивность телесной боли (ИБ); общее здоровье (ОЗ); жизнеспособность (Ж); социальное функционирование (СФ); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭФ); психическое здоровье (ПЗ) [6, 7].

ФФ (физическое функционирование) представляет собой степень ограничения выполняемых физических нагрузок, к которым относятся ходьба, самообслуживание, поднятие и переноска тяжестей, подъем по лестнице и др. Значительные ограничения физической активности, связанные с физическим состоянием, представлены низкими значениями данного показателя.

РФФ (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием) – это возможность выполнения повседневной деятельности. Низкие показатели по этой шкале отражают значительные ограничения повседневной активности, обусловленные физическим состоянием.

ИБ (интенсивность телесной боли) характеризует степень влияния боли на ежедневную физическую активность – чем ниже показатели данной шкалы, тем более выражены ограничения.

ОЗ (общее здоровье) – субъективная оценка больным своего состояния здоровья в

improvement, such as a decrease in the volume of the tumor mass and reversal of symptoms of general intoxication (B-symptoms).

The control group included 46 apparently healthy individuals without a tumor process or exacerbation of chronic diseases: 26 (57%) women and 20 (43%) men, mean age 37 [29; 51] years.

The SF-36 Health Survey was used as a tool for assessing the quality of life with an evaluation of 36 items grouped into 8 scales: Physical Functioning – PF; Role-Physical Functioning – RP; Bodily pain – BP; General Health – GH; Vitality – VT; Social Functioning – SF; Role-Emotional Functioning – RE; Mental Health – MH [6, 7].

PF (Physical Functioning) is the degree of limitation of physical activities, which include walking, self-care, lifting and carrying weights, stair climbing, etc. Significant limitations of physical activities associated with physical condition are represented by low scores of this indicator.

RP (Role-Physical Functioning) is the ability to perform activities of daily living. Low scores on this scale reflect significant limitations in daily activities due to physical condition.

BP (Bodily Pain) characterizes the degree of influence of pain on daily physical activities – the lower scores on this scale, the more pronounced limitations.

GH (General Health) is a patient's subjective assessment of their state of health at this point. Low scores correspond to the low health assessment.

VT (Vitality) is an indicator of subjective sensations of vitality; lower scores reflect a feeling of weariness, fatigue in patients.

SF (Social Functioning) determines the degree of limitation of social interactions associated with the physical or emotional state of patients. Low scores demonstrate a significant limitation of communication and social contacts.

RE (Role-Emotional Functioning) characterizes the degree of difficulties of daily living associated with the emotional state of patients. Low scores reflect limitations in activities of daily living associated with deterioration of patients' emotional state.

MH (Mental Health) is a general indicator of emotions and mood. Low scores indicate the presence of depressive symptoms, anxiety, and the predominance of negative emotions.

The range of each indicator is from 0 to 100 points, where 100 points characterizes complete health, i.e. the higher the quality of life, the higher the score of the scale.

The scales were grouped into two main components: 1) the physical component of health, which

данный момент времени. Низкие показатели соответствуют низкой оценке здоровья.

Ж (жизнеспособность) – показатель субъективных ощущений жизненной активности, более низкие показатели отражают чувство утомленности, усталости пациентов.

СФ (социальное функционирование) определяет степень ограничения социальных взаимодействий, ассоциированную с физическим или эмоциональным состоянием пациентов. Низкие значения демонстрирует значительное ограничение общения и социальных контактов.

РЭФ (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) характеризует степень трудностей, возникающих в повседневной деятельности и связанных с эмоциональным состоянием больных. Низкие показатели отражают ограничения ежедневной активности, ассоциированные с ухудшением эмоционального состояния пациентов.

ПЗ (психическое здоровье) является общим показателем эмоций и настроения. Низкие значения свидетельствуют о наличии депрессивных переживаний, тревоги, преобладании отрицательных эмоций.

Диапазон каждого показателя составляет от 0 до 100 баллов, где 100 баллов характеризует полное здоровье, т.е. чем выше качество жизни, тем более высокой оценкой представлена шкала.

Шкалы группировались в два основных показателя: 1) физический компонент здоровья, включающий в себя шкалы: ФФ, РФФ, ИБ, ОЗ, и 2) психический компонент, представленный шкалами: Ж, СФ, РЭФ и ПЗ. Подсчет и обработка результатов были выполнены с помощью инструкции по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36, представленного компанией «Эвиденс – Клинико-фармакологические исследования» [8].

Подсчет и обработка результатов выполнялись путем суммирования баллов, полученных при ответах на вопросы по физическому или психическому компонентам здоровья соответственно.

Статистический анализ данных проведен с использованием программ Statistica 10.0 и IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики, включающие ранговый корреляционный анализ Спирмена, *U*-критерий Манна – Уитни для независимых выборок. За критический уровень достоверности различий принимали $p < 0.05$.

includes the PF, RP, BP, GH scales, and 2) the mental component, represented by the VT, SF, RE, and MH scales. The interpretation of the results was performed using the guides provided by the Evidence Clinical and Pharmacological Research Company [8].

The interpretation of the results is performed by summing up the scores obtained when answering questions on the physical or mental components of health, respectively.

Statistical data analysis was carried out using Statistica 10.0 and IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, USA) software. Given that the distribution of most of the studied variables was non-normal, nonparametric methods were used, including Spearman's rank correlation test, Mann-Whitney *U*-test for independent samples. The value of $p < 0.05$ was taken as the critical level of significance of differences.

RESULTS

According to the survey, the quality of life on 6 out of 8 scales was significantly higher in patients at onset of the disease (group 1) than in patients who underwent specific anticancer therapy (group 2) (Table 1): PF = 85 [65; 95] and 75 [55; 90] points, $p = 0.02$; GH = 70 [60; 82] and 52 [40; 67], $p = 0.00007$; VT = 65 [60; 80] and 55 [30; 65], $p = 0.000005$; SF = 88 [63; 100] and 63 [50; 75], $p = 0.0002$; RE = 67 [33; 100] and 33 [0; 67], $p = 0.001$; MH = 80 [64; 88] and 60 [48; 76] points, $p = 0.00002$, respectively.

Compared with the control group, in HL patients both before treatment (50 [0; 100] and 75 [50; 100] points, $p = 0.03$) and after chemoradiotherapy (50 [0; 75] and 75 [50; 100] points, $p = 0.00008$), there was a deterioration in physical condition affecting daily activities (professional and household work). These results at the onset of the disease are probably associated with the presence of symptoms of intoxication and paraneoplastic reactions, more often manifested by severe general fatigue and weakness, pain syndrome, including bone pain and arthralgia.

To identify the relationship between the results obtained on the main scales for assessing QoL and the clinical and therapeutic parameters of patients with HL, a rank correlation analysis was performed (Table 2). As expected, a negative relationship was found between the number of courses of specific anticancer therapy in patients with HL and the total score reflecting the physical component of health: PF ($r = -0.36$, $p = 0.01$), RP ($r = -0.40$, $p = 0.004$), BP ($r = -0.43$, $p = 0.002$) and GH ($r = -0.36$, $p = 0.01$). An increase in the volume and intensification of the HL patients treatment is expected to lead to the development of toxic effects of anticancer therapy

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно проведенному опросу, качество жизни по 6 шкалам из 8 было достоверно выше у больных в дебюте заболевания (группа 1), чем у пациентов, перенесших специфическую противоопухолевую терапию (группа 2) (табл. 1) и составило: ФФ = 85 [65; 95] и 75 [55; 90] баллов, $p = 0.02$; ОЗ = 70 [60; 82] и 52 [40; 67], $p = 0.00007$; Ж = 65 [60; 80] и 55 [30; 65], $p = 0.000005$; СФ = 88 [63; 100] и 63 [50; 75], $p = 0.0002$; РЭФ = 67 [33; 100] и 33 [0; 67], $p = 0.001$; ПЗ = 80 [64; 88] и 60 [48; 76] баллов, $p = 0.00002$ соответственно.

В сравнении с контрольной группой, у пациентов с ЛХ как до начала лечения (50 [0; 100] и 75 [50; 100] баллов, $p = 0.03$), так и после перенесенной химиолучевой терапии (50 [0; 75] и 75 [50; 100] баллов, $p = 0.00008$) отмечено ухудшение физического состояния, влияющего на повседневную активность (профессиональная и домаш-

associated with the metabolism and direct action of cytostatics. The emotional state of patients with HL also deteriorated when using more courses of MCT ($r = -0.35$, $p = 0.015$). At the same time, the mental health of the subjects had a positive relationship with the follow-up duration since diagnosis ($r = 0.35$, $p = 0.01$). Considering that the majority of examined patients with HL at the time of the survey had already achieved positive results of therapy, these results may indicate stabilization of the psychological component of health and satisfaction with achieving remission of the disease. According to the results of data analysis on all scales of the questionnaire, there was found a tendency towards a negative relationship between the patient's age and his physical functioning ($r = -0.27$, $p = 0.059$).

The decrease in the HL patients' QoL as a whole did not depend on the extent of tumor extent; however, there was a slight trend towards lower results

Таблица 1. Сравнение результатов опроса по SF-36 Health Survey больных ЛХ и лиц контрольной группы
Table 1. Comparison of the results of the SF-36 Health Survey in the main and control groups

Критерий Indicator	Пациенты с ЛХ до ПХТ (группа 1) Patients with HL before MCT (group 1) $n = 46$	Пациенты с ЛХ после ПХТ (группа 2) Patients with HL after MCT (group 2) $n = 46$	Контроль (группа 3) Control (group 3) $n = 46$	p
ФФ / PF	85 [65; 95]	75 [55; 90]	92.5 [75; 100]	$p_{1-2} = 0.02$ $p_{2-3} = 0.0002$ $p_{1-3} = 0.12$
РФФ / RP	50 [0; 100]	50 [0; 75]	75 [50; 100]	$p_{1-2} = 0.1$ $p_{2-3} = 0.00008$ $p_{1-3} = 0.03$
ИБ / BP	84 [72; 100]	84 [64; 100]	84 [52; 100]	$p_{1-2} = 0.5$ $p_{2-3} = 0.68$ $p_{1-3} = 0.2$
ОЗ / GH	70 [60; 82]	52 [40; 67]	72 [57; 82]	$p_{1-2} = 0.00007$ $p_{2-3} = 0.0006$ $p_{1-3} = 0.9$
Ж / VT	65 [60; 80]	55 [30; 65]	70 [55; 80]	$p_{1-2} = 0.000005$ $p_{2-3} = 0.0001$ $p_{1-3} = 0.4$
СФ / SF	88 [63; 100]	63 [50; 75]	75 [63; 100]	$p_{1-2} = 0.0002$ $p_{2-3} = 0.002$ $p_{1-3} = 0.5$
РЭФ / RE	67 [33; 100]	33 [0; 67]	67 [33; 100]	$p_{1-2} = 0.001$ $p_{2-3} = 0.00003$ $p_{1-3} = 0.4$
ПЗ / MH	80 [64; 88]	60 [48; 76]	72 [56; 84]	$p_{1-2} = 0.00002$ $p_{2-3} = 0.03$ $p_{1-3} = 0.08$

П р и м е ч а н и е . ЛХ – лимфома Ходжкина; ПХТ – полихимиотерапия; ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ – интенсивность телесной боли; ОЗ – общее здоровье; Ж – жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье.

N o t e . HL – Hodgkin's lymphoma; MCT – multiagent chemotherapy; PF – Physical Functioning; RP – Role-Physical Functioning; BP – Bodily Pain; GH – General Health; VT – Vitality; SF – Social Functioning; RE – Role-Emotional Functioning; MH – Mental Health.

няя трудовая деятельность). Данные результаты в дебюте заболевания, вероятно, связаны с наличием симптомов интоксикации и паранеопластических реакций, чаще проявляющихся выраженной общей утомляемостью и слабостью, болевым синдромом, включающим оссалгии и артралгии.

Для выявления взаимосвязей между количеством баллов, полученных по основным шкалам оценки КЖ, и клинико-терапевтическими параметрами больных ЛХ был проведен ранговый корреляционный анализ (табл. 2). Ожидаемо выявлена отрицательная взаимосвязь между количеством проведенных курсов специфической противоопухолевой терапии у пациентов с ЛХ и суммарным количеством баллов по шкалам, отражающим физический компонент здоровья: ФФ ($r = -0.36$, $p = 0.01$), РФФ ($r = -0.40$, $p = 0.004$), ИБ ($r = -0.43$, $p = 0.002$) и ОЗ ($r = -0.36$, $p = 0.01$). Увеличение объема и интенсификации лечения больных ЛХ ожидаемо приводит к появлению токсических эффектов противоопухолевой терапии, связанных с метаболизмом и непосредственным действием цитостатиков. Эмоциональное состояние больных ЛХ также ухудшалось при использовании большего количества курсов ПХТ ($r = -0.35$, $p = 0.015$). Вместе с тем психическое здоровье обследуемых

on scales reflecting the patient's physical functioning, general health, his mental health (Fig. 1). At the same time, the intensity of pain syndrome was higher in patients with advanced stages of the disease than in patients with early manifestations of HL ($p = 0.04$).

Probably, the appearance of pain syndrome is associated not only with the extranodal involvement: bone tissue in 1 patient (2%), pleura in 1 (2%), deep back and thigh muscles in 5 (10.9%), internal abdominal muscles in 1 (2%) patient, but also with the development of the syndrome of compression of vital organs by large conglomerates of lymph nodes in 9 (19.6%) patients. Arthralgia and bone pain, recorded in 7 (15.2%) patients, may be associated with manifestations of paraneoplastic reactions.

One of the distinguishing features of lymphoproliferative diseases, including HL, is the development of systemic intoxication (B-symptoms), which includes: unspecified fever above 38°C , profuse sweating at night, and weight loss $>10\%$ in 6 months. However, despite the presence of symptoms of tumor intoxication, in 18 (39.1%) patients with HL at the onset of the disease, the scores of the questionnaire did not differ significantly in comparison with 28 (60.9%) patients without these symptoms: PF – 77 [57; 85] and 65 [50; 90] points, $p = 0.75$; RP – 50 [0; 75] and 50 (0; 75), $p = 0.66$; BP – 100 [71; 100]

Таблица 2. Корреляции показателей качества жизни с клинико-терапевтическими параметрами
Table 2. Correlations of quality of life indicators with clinical and therapeutic parameters

Критерий Indicator	Возраст Age	Количество курсов ПХТ Number of MCT courses	Длительность заболевания Duration of the disease	Количество вовлеченных областей Number of sites involved	Площадь тела, м ² Body area, m ²
ФФ / PF	-0.27 $p = 0.059$	-0.36 $p = 0.01$	0.16 $p = 0.28$	-0.22 $p = 0.14$	-0.07 $p = 0.64$
РФФ / RP	-0.18 $p = 0.20$	-0.40 $p = 0.004$	0.25 $p = 0.08$	-0.02 $p = 0.88$	-0.09 $p = 0.54$
ИБ / BP	-0.07 $p = 0.62$	-0.43 $p = 0.002$	0.14 $p = 0.32$	-0.19 $p = 0.19$	-0.16 $p = 0.26$
ОЗ / GH	-0.01 $p = 0.90$	-0.36 $p = 0.01$	0.10 $p = 0.48$	-0.09 $p = 0.52$	0.09 $p = 0.53$
Ж / VT	-0.01 $p = 0.92$	-0.23 $p = 0.11$	0.27 $p = 0.06$	-0.09 $p = 0.54$	0.09 $p = 0.52$
СФ / SF	-0.11 $p = 0.44$	-0.28 $p = 0.052$	0.24 $p = 0.09$	-0.23 $p = 0.12$	-0.02 $p = 0.87$
РЭФ / RE	-0.08 $p = 0.58$	-0.35 $p = 0.015$	0.07 $p = 0.63$	-0.16 $p = 0.26$	0.07 $p = 0.64$
ПЗ / MH	-0.05 $p = 0.73$	-0.21 $p = 0.14$	0.35 $p = 0.01$	-0.20 $p = 0.17$	0.06 $p = 0.68$

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия; ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ – интенсивность телесной боли; ОЗ – общее здоровье; Ж – жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье.

Note. MCT – multiagent chemotherapy; PF – Physical Functioning; RP – Role-Physical Functioning; BP – Bodily Pain; GH – General Health; VT – Vitality; SF – Social Functioning; RE – Role-Emotional Functioning; MH – Mental Health.

имело положительную взаимосвязь с длительностью наблюдения от момента постановки диагноза ($r = 0.35$, $p = 0.01$). Учитывая, что большинство обследуемых больных ЛХ на момент опроса уже достигли оптимальных результатов терапии, указанные результаты могут свидетельствовать о стабилизации психологического компонента здоровья и удовлетворенности от достижения ремиссии заболевания. По результатам анализа данных по всем шкалам опросника отмечена тенденция к отрицательной взаимосвязи возраста больного с его физическим функционированием ($r = -0.27$, $p = 0.059$).

Снижение КЖ у больных ЛХ в целом не зависело от распространенности опухолевого процесса, однако отмечена незначительная тенденция к более низким результатам по шкалам, отражающим физическое функционирование пациента, общие показатели жизнедеятельности и психическое здоровье больного (рис. 1). Вместе с тем интенсивность болевого синдрома была выше у больных с распространенными стадиями заболевания, чем у пациентов с ранними проявлениями ЛХ ($p = 0.04$).

Вероятно, появление болевого синдрома связано не только с вовлечением в опухолевый процесс экстранодальных органов: костной ткани у 1 пациента (2 %), плевры у 1 (2 %), глубоких мышц спины и бедер у 5 (10.9 %), внутренних мышц живота у 1 (2 %) пациента, но и с развитием синдрома сдавления массивными конгломератами лимфоузлов жизненно важных органов у 9 (19.6 %) больных. Артралгии и оссалгии, зафиксированные нами у 7 (15.2 %) обследованных пациентов, могут быть связаны с проявлениями паранеопластических реакций.

Одной из отличительных черт лимфопролиферативных заболеваний, в том числе и ЛХ, является развитие синдрома общей интоксикации (В-симптомов), к которому относятся: немотивированная лихорадка выше 38°C , профузная ночная потливость и снижение массы тела $>10\%$ за 6 мес. Однако, несмотря на наличие симптомов опухолевой интоксикации, у 18 (39.1 %) больных ЛХ в дебюте заболевания показатели шкал опросника существенно не отличались от показателей 28 (60.9%) пациентов без данных признаков: ФФ – 77 [57; 85] и 65 [50; 90] баллов, $p = 0.75$; РФФ – 50 [0; 75] и 50 [0; 75], $p = 0.66$; ИБ – 100 [71; 100] и 77 [62; 100], $p = 0.35$; ОЗ – 46 [37; 62] и 52 [40; 67], $p = 0.56$; Ж – 50 [27.5; 62.5] и 55 [35; 60], $p = 0.94$; СФ – 63 [50; 75] и 63 [50; 75], $p = 0.49$; РЭФ – 33 [0; 50] и 33 [0; 67], $p = 0.49$; ПЗ – 58 [50; 72] и 64 [48; 76] балла, $p = 0.73$ соответственно.

and 77 [62; 100], $p = 0.35$; GH – 46 [37; 62] and 52 [40; 67], $p = 0.56$; VT – 50 [27.5; 62.5] and 55 [35; 60], $p = 0.94$; SF – 63 [50; 75] and 63 [50; 75], $p = 0.49$; RE – 33 [0; 50] and 33 [0; 67], $p = 0.49$; MH – 58 [50; 72] and 64 [48; 76] points, $p = 0.73$, respectively.

To assess the impact of the anticancer therapy regimen on the quality of life of patients with HL, all surveyed patients were divided into three groups: the first group – 10 (21.7%) patients who treated with the ABVD regimen; the second group – 26 (56.6%) patients treated with the BEACOPP regimen; the third group – 10 (21.7%) patients treated with the ABVD + BEACOPP regimen. Comparison of the results of the survey in patients with HL, depending on the regimen of chemotherapy, is presented in Table 3.

PF, GH, and MH scores were higher in patients treated with the ABVD regimen, which may be due to the lower toxicity of the regimen. However, the scores on the RP, VT, RE scales were higher in patients treated with the BEACOPP regimen, which is probably due to the use of this regimen in patients with the advanced stages of the disease, severe symptoms of systemic intoxication (B-symptoms), pain syndrome, reversing in the setting of MCT.

When comparing the results of therapy of patients treated with the ABVD regimen (group 1) and patients treated with the BEACOPP regimen (group 2) with the data for group 3 of patients with a combination of ABVD and BEACOPP, no statistically significant results were found. However, there was a trend towards an increase in RP, VT, SF and RE (comparison of groups 1 and 3) and PF, RP and SF (comparison of groups 2 and 3) in patients after a combination of treatment regimens. The data obtained are most likely associated with less toxic effects of the ABVD regimen and better tolerance to anticancer therapy in patients with HL due to a decrease in the number of BEACOPP courses.

A history of radiation therapy in patients with HL showed significant differences in quality of life indicators only on the SF scale, which amounted to 50 [50; 75] and 63 [50; 75] points, respectively, in patients with and without radiation therapy. Probably, the restriction of social contacts, a decrease in the level of communication due to the deterioration of the physical and emotional state is associated with side effects of this type of therapy, as well as with the preservation of the residual volume of tumor.

DISCUSSION

In this work, we analyzed the quality of life in patients with HL at onset of the disease and after anticancer therapy. The study of QoL is becoming

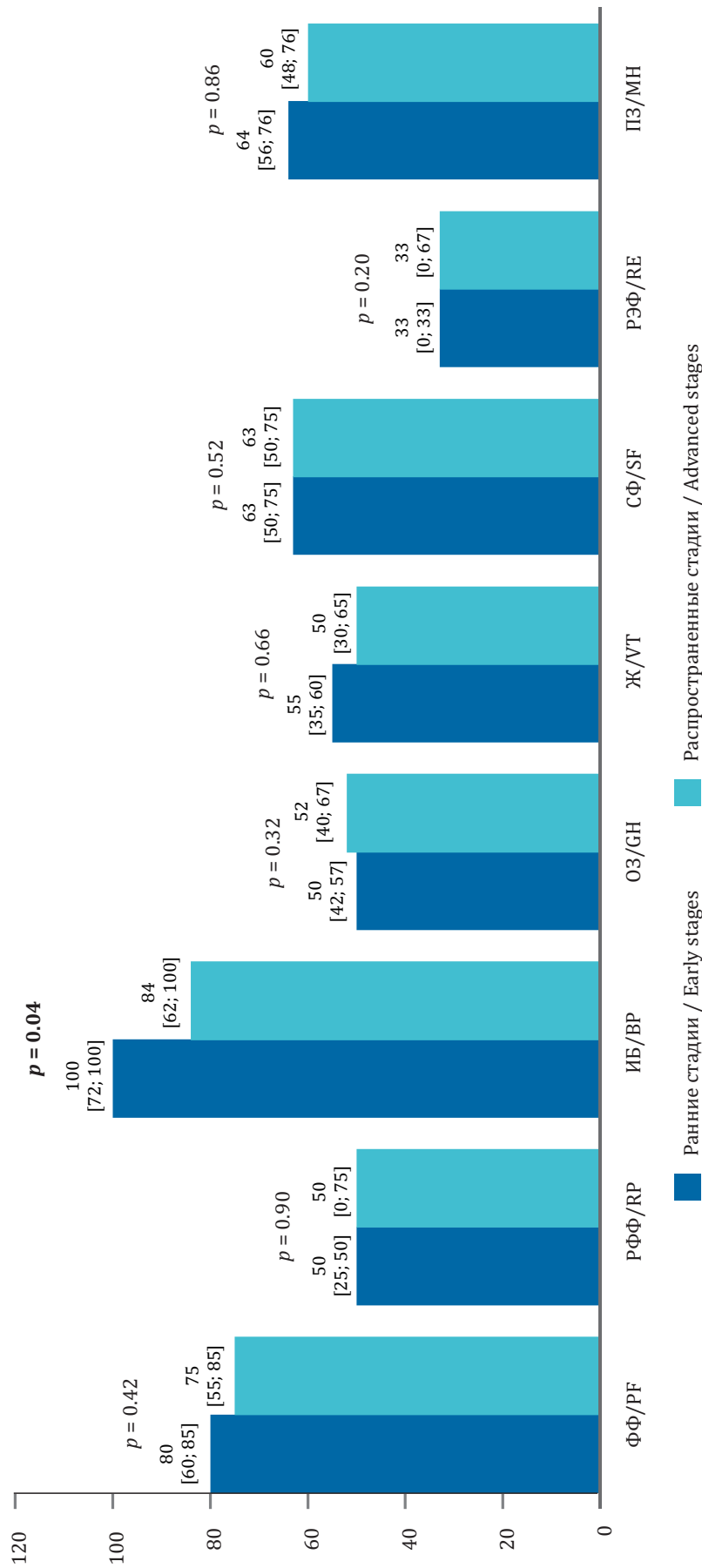


Рис. 1. Сравнение качества жизни у больных лимфомой Ходжкина в зависимости от распространенности опухолевого процесса, баллы (ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ – интенсивность телесной боли; ОЗ – общее здоровье; Ж – жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье)

Fig. 1. Comparison of the quality of life in patients with Hodgkin's lymphoma depending on the extent of tumor spread, points (PF – Physical Functioning; RP – Role-Physical Functioning; BR – Bodily Pain; GH – General Health; VT – Vitality; SF – Social Functioning; RE – Role-Emotional Functioning; MH – Mental Health)

Для оценки влияния варианта проведенной специфической противоопухолевой терапии на качество жизни больных ЛХ все пациенты, прошедшие анкетирование, были распределены на три группы: первая группа – 10 (21.7 %) пациентов, получивших терапию по протоколу ABVD; вторая группа – 26 (56.6 %) больных, получивших лечение по протоколу BEACOPP; третья группа – 10 (21.7 %) пациентов, получивших комбинированную терапию ABVD + BEACOPP. Сравнение результатов опроса у больных ЛХ в зависимости от схемы ПХТ представлено в табл. 3.

Показатели ФФ, ОЗ и ПЗ были выше у пациентов, прошедших химиотерапию по программе ABVD, что может быть связано с меньшей токсичностью выбранного протокола. Однако количество баллов по шкалам РФФ, Ж, РЭФ было выше у пациентов, получивших лечение по протоколу BEACOPP, что, вероятно, обусловлено использованием этой программы у больных с распространенными стадиями заболевания, выраженными сим-

increasingly relevant, given the annually growing number of patients with this pathology, as well as the ever-rising number of patients who have achieved remission due to the advances in the diagnosis and treatment of HL. Our results are consistent with the German Hodgkin Study Group trials HD13, HD14, and HD15. Thus, in all three trials, already at diagnosis of HL, clinically significant deviations in the physical and psycho-emotional components were identified compared with reference values of German population. The HD13 trial, which analyzes changes in QoL parameters in patients with HL at the early favorable stages, showed the most pronounced decrease on the scales of emotional and physical functioning, while the maximum scores were found in patients with advanced stages of HL. The results of the survey obtained after MCT are consistent with the data represented in our study and show a decrease in most indicators with minimal scores on the scales of social, physical and emotional functioning, as well as fatigue [9].

Таблица 3. Сравнение качества жизни больных лимфомой Ходжкина в зависимости от программы полихимиотерапии

Table 3. Comparison of the quality of life of patients with Hodgkin's lymphoma depending on the multiagent chemotherapy regimen

Критерий	ABVD (группа 1) / (group 1) n = 10	BEACOPP (группа 2) / (group 2) n = 26	ABVD + BEACOPP (группа 3) / (group 3) n = 10	p
ФФ / PF	80 [50; 85]	72.5 [55; 85]	82.5 [60; 90]	$p_{1-2} = 0.87$ $p_{2-3} = 0.38$ $p_{1-3} = 0.30$
РФФ / RP	37.5 [0; 50]	50 [0; 75]	62.5 [25; 75]	$p_{1-2} = 0.63$ $p_{2-3} = 0.18$ $p_{1-3} = 0.90$
ИБ / BP	92 [72; 100]	84 [70; 100]	79 [41; 100]	$p_{1-2} = 0.96$ $p_{2-3} = 0.47$ $p_{1-3} = 0.29$
ОЗ / GH	53.5 [20; 67]	48.5 [40; 62]	51 [42; 70]	$p_{1-2} = 0.56$ $p_{2-3} = 0.55$ $p_{1-3} = 0.78$
Ж / VT	45 [10; 60]	52.5 [30; 65]	55 [45; 60]	$p_{1-2} = 0.32$ $p_{2-3} = 0.35$ $p_{1-3} = 0.82$
СФ / SF	56.5 [50; 75]	63 [50; 75]	69 [50; 88]	$p_{1-2} = 0.72$ $p_{2-3} = 0.5$ $p_{1-3} = 0.57$
РЭФ / RE	16.5 [0; 33]	33 [0; 100]	33 [0; 67]	$p_{1-2} = 0.23$ $p_{2-3} = 0.14$ $p_{1-3} = 0.84$
ПЗ / MH	64 [36; 72]	60 [52; 76]	58 [48; 76]	$p_{1-2} = 0.42$ $p_{2-3} = 0.40$ $p_{1-3} = 0.87$

П р и м е ч а н и е . ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ – интенсивность телесной боли; ОЗ – общее здоровье; Ж – жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье.

N o t e . PF – Physical Functioning; RP – Role-Physical Functioning; BP – Bodily Pain; GH – General Health; VT – Vitality; SF – Social Functioning; RE – Role-Emotional Functioning; MH – Mental Health.

птомами общей интоксикации (В-симптомами), болевым синдромом, быстро исчезающими на фоне проведения программной ПХТ.

При сравнении результатов терапии пациентов, получавших лечение по протоколу ABVD (группа 1), и больных с вариантом терапии по протоколу BEACOPP (группа 2) с данными, полученными у 3-й группы пациентов с комбинацией ABVD и BEACOPP, статистически значимых результатов выявлено не было, однако была отмечена тенденция к увеличению показателей РФФ, Ж, СФ и РЭФ (сравнение групп 1 и 3) и ФФ, РФФ и СФ (сравнение групп 2 и 3) у пациентов после комбинации программ терапии. Полученные данные, наиболее вероятно, связаны с меньшей выраженностью токсических эффектов программы ABVD и лучшей переносимостью специфической терапии у больных ЛХ за счет уменьшения количества курсов BEACOPP.

Проведение лучевой терапии в анамнезе у больных ЛХ показало значимые отличия в показателях качества жизни только по шкале СФ, которые составляли 50 [50; 75] и 63 [50; 75] балла соответственно у пациентов с проведением лучевой терапии и без нее. Вероятно, ограничение социальных контактов, снижение уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния ассоциировано с проявлениями побочных эффектов данного вида терапии, а также с сохранением остаточного объема опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе проведен анализ качества жизни у пациентов с ЛХ в дебюте заболевания и после проведения специфической противоопухолевой терапии. Изучение КЖ становится все более актуальным, учитывая ежегодно растущее количество пациентов с этой патологией, а также постоянно увеличивающееся число больных, достигших ремиссии, благодаря достижениям в области диагностики и терапии ЛХ. Результаты, полученные нами, соответствуют данным исследований HD13, HD14 и HD15 Германской группы по изучению ЛХ. Так, во всех трех исследованиях уже на момент постановки диагноза ЛХ были выявлены клинически значимые отклонения в физических и психоэмоциональных сферах по сравнению с немецкой референтной популяцией. Исследование HD13, анализирующее изменение показателей КЖ у больных ЛХ на ранних благоприятных стадиях, показало наиболее выраженное снижение показателей по шкалам эмоционального и физического функционирования, при этом максимальные значения были обнаружены у пациентов с распространенными стадиями ЛХ.

CONCLUSION

In the modern practice of a hematologist, an assessment of QoL in patients with hematological malignancies is of current importance, since for the patients themselves, the effectiveness of therapy is important both in achieving remission and in maintaining their adaptation in society, the possibility of daily life activities and employment. The SF-36 Health Survey is a relevant, simple, accessible and validated tool for assessing the main components of physical and mental health in patients with HL in real-life clinical practice. An increase in the sample of patients, as well as a dynamic study of the QoL of patients with HL in accordance with gender and age using the SF-36 Health Survey, allows achieving optimal treatment results along with maintaining a high level of quality of life in this category of patients.

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

Результаты опроса, полученные после проведения ПХТ, согласуются с данными, отраженными в нашем исследовании, и показывают снижение большинства показателей с минимальными значениями по шкалам социального, физического и эмоционального функционирования, а также усталости [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной практике врача-гематолога оценка КЖ у больных гемобластозами имеет актуальное значение, так как для самих пациентов эффективность проводимой терапии важна как в достижении ремиссии, так и в сохранении их адаптации в обществе, возможности повседневной жизнедеятельности и трудоустройства. Опросник качества жизни SF-36 является актуальным, простым, доступным и валидированным инструментом для оценки основных составляющих физического и психического здоровья у пациентов с ЛХ в реальной клинической практике. Увеличение выборки пациентов, а также проведение динамического исследования КЖ пациентов с ЛХ в соответствии с полом и возрастом с использованием опросника SF-36 позволяет добиться оптимальных результатов терапии с сохранением высокого уровня качества жизни у данной категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: ГРУППА РЕМЕДИУМ, 2018. 72 с.
2. Лосева М.И., Пospelova Т.И., Солдатова Г.С. и др. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов. Новосибирск: Арт-Авеню, 2005. 346 с.
3. Hodgson D.C. Long-term toxicity of chemotherapy and radiotherapy in lymphoma survivors: optimizing treatment for individual patients // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2015;13(2):103-112.
4. Jona A., Miltenyi Z., Pinczes L. et al. Pulmonary toxicity of Hodgkin lymphoma treatment: a prospective single-center study // *J. Hematol.* 2021;10(6):266-273. DOI: 10.14740/jh929.
5. Laddaga F.E., Moschetta M., Perrone T. et al. Long-term Hodgkin lymphoma survivors: a glimpse of what happens 10 years after treatment // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(8):e506-e512. DOI: 10.1016/j.clml.2020.03.006.
6. Ионовa Т.И., Виноградова О.Ю., Кочкарева Ю.Б. и др. Качество жизни пациентов и эффективность лечения рецидивов/рефрактерной множественной миеломы по трехкомпонентной схеме IxaRd: результаты многоцентрового пилотного исследования в условиях реальной клинической практики // *Клин. онкогематология.* 2022;15(3):240-252. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-240-252.
7. Мочкин Н.Е., Федоренко Д.А., Мельниченко В.Я. и др. Качество жизни больных лимфомами в разные сроки после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток // *Клин. онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2014;7(4):576-581.
8. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. URL: <https://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf> (дата обращения: 29.12.2022).
9. Kreissl S., Müller H., Goergen H. et al. Health-related quality of life in patients with Hodgkin lymphoma: a longitudinal analysis of the German Hodgkin Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2020;38(25):2839-2848. DOI: 10.1200/JCO.19.03160.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шебуняева Яна Юрьевна – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-гематолог гематологического отделения с блоком асептических палат ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

Нечунаева Ирина Николаевна – канд. мед. наук, заведующий гематологическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия.

Воронцова Екатерина Валерьевна – заведующий гематологическим отделением с блоком асептических палат ГБУЗ НСО «Государственная Новоси-

REFERENCES

1. Demina E.A. (2018). *Guidelines for the Treatment of Hodgkin's Lymphoma*. Moscow: Remedium. 72 p. (In Russ.)
2. Loseva M.I., Pospelova T.I., Soldatova G.S. et al. (2005). *Long-Term Effects of Anticancer Therapy of Hematologic Malignancies*. Novosibirsk: Art-Avenue. 346 p. (In Russ.)
3. Hodgson D.C. Long-term toxicity of chemotherapy and radiotherapy in lymphoma survivors: optimizing treatment for individual patients. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2015;13(2):103-112.
4. Jona A., Miltenyi Z., Pinczes L. et al. Pulmonary toxicity of Hodgkin lymphoma treatment: a prospective single-center study. *J. Hematol.* 2021;10(6):266-273. DOI: 10.14740/jh929.
5. Laddaga F.E., Moschetta M., Perrone T. et al. Long-term Hodgkin lymphoma survivors: a glimpse of what happens 10 years after treatment. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(8):e506-e512. DOI: 10.1016/j.clml.2020.03.006.
6. Ionova T.I., Vinogradova O.Yu., Kochkareva Yu.B. et al. Quality of life and efficacy of triplet IxaRd therapy in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a multi-center pilot real-world study. *Clinical Oncohematology.* 2022;15(3):240-252. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-240-252. (In Russ.)
7. Mochkin N.E., Fedorenko D.A., Mel'nicenko V.Ya. et al. Quality of life of patients with lymphomas at different time-points after high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Oncohematology.* 2014;7(4):576-581. (In Russ.)
8. Guidelines for processing data obtained using the SF-36 Health Survey. URL: <https://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf> (accessed 29.12.2022).
9. Kreissl S., Müller H., Goergen H. et al. Health-related quality of life in patients with Hodgkin lymphoma: a longitudinal analysis of the German Hodgkin Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2020;38(25):2839-2848. DOI: 10.1200/JCO.19.03160.

ABOUT THE AUTHORS

Yana Yu. Shebunyaeva – Post-graduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University; Hematologist, Hematology Department with a Block of Aseptic Wards, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Irina N. Nechunaeva – Cand. Sci. (Med.), Head, Hematology Department, City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia.

Ekaterina V. Vorontsova – Head, Hematology Department with a Block of Aseptic Wards, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Maria S. Voytko – Assistant, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk. Russia.

бирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

Войтко Мария Сергеевна – ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Поспелова 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.

Tatiana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1261-5470.



Цитокиновый статус больных хроническим миелолейкозом

Т.Н. Александрова¹, А.С. Лямкина¹, Е.С. Михайлова^{1, 2}, А.И. Аутеншлюс^{1, 2}, Т.И. Поспелова¹

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

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Изменение секреции цитокинов описано при многих вариантах злокачественных новообразований. Являясь ключевым медиатором межклеточных взаимодействий, они могут вносить вклад в развитие резистентности к воздействию таргетных и цитостатических препаратов при хроническом миелолейкозе (ХМЛ).

Ц е л ь . Оценить взаимосвязь между показателями цитокинового спектра у пациентов с ХМЛ и эффективностью таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено количественное определение концентрации следующих цитокинов – TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, IFN-α в сыворотке крови больных ХМЛ ($n = 60$) и условно здоровых лиц – доноров крови ($n = 22$) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Фазу заболевания и глубину ответа определяли по критериям European Leukemia Net 2020 г. Стратификация больных ХМЛ по группам риска производилась по шкалам Sokal (1984), EUTOS long-term survival (ELTS) (2016). Гематологическая и негематологическая токсичность оценивалась по шкале нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE v.5.0, 2017).

Р е з у л ь т а т ы . Установлено, что концентрация некоторых изучаемых цитокинов в группе больных ХМЛ была достоверно выше по сравнению с контрольной группой: TNF-α – 2.80 и 0.70 пг/мл, $p < 0.001$, IL-6 – 3.10 и 0.70 пг/мл, $p < 0.001$, IL-18 – 296.40 и 122.10 пг/мл, $p < 0.001$, IL-10 – 5.15 и 0.95 пг/мл, $p < 0.001$, IFN-α – 5.60 и 4.00 пг/мл, $p = 0.006$ соответственно. Среди больных ХМЛ уровень цитокинов варьировал в зависимости от уровня молекулярного ответа и вида ИТК. Больные, не достигшие большого молекулярного ответа (БМО), характеризовались достоверно большим повышением секреции TNF-α, IL-6 и IL-1β (6.65 и 2.30 пг/мл, $p = 0.004$, 9.40 и 2.80 пг/мл, $p < 0.001$, 3.69 и 0.88 пг/мл, $p = 0.004$ соответственно) по сравнению с больными с БМО. Однако только IL-6 являлся статистически значимым прогностическим фактором, влияющим на достижение БМО (отношение шансов – 1.131, доверительный интервал – 1.015–1.260, $p = 0.025$). Среди больных, получающих терапию иматинибом, уровень TNF-α оказался ниже по сравнению с больными, получающими нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб (2.10, 4.00, 6.85 и 4.25 пг/мл соответственно, $p = 0.013$).

З а к л ю ч е н и е . Результаты исследования продемонстрировали повышение секреции TNF-α, IL-6, IL-18, IL-10 и IFN-α у больных ХМЛ, что может указывать на их важную роль в механизмах патогенеза ХМЛ. У больных, не достигших БМО, выявлены более высокие уровни TNF-α, IL-6 и IL-1, при этом IL-6 являлся статистически достоверным фактором, влияющим на достижение БМО.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, цитокины.

Образец цитирования: Александрова Т.Н., Лямкина А.С., Михайлова Е.С., Аутеншлюс А.И., Поспелова Т.И. Цитокиновый статус больных хроническим миелолейкозом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):77-88. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-77-88

Поступила в редакцию 12.12.2022
Прошла рецензирование 26.12.2022
Принята к публикации 22.01.2023

Автор, ответственный за переписку
Александрова Туйара Никоновна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru

Received 12.12.2022
Revised 26.12.2022
Accepted 22.01.2023

Corresponding author
Tuyara N. Aleksandrova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru

Cytokine profile of patients with chronic myeloid leukemia

T.N. Aleksandrova¹, A.S. Lyamkina¹, E.S. Mikhailova^{1,2}, A.I. Autenshlus^{1,2}, T.I. Pospelova¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Altered cytokine secretion has been described in many types of cancer. Being a key mediator of intercellular interactions, they can contribute to the development of resistance to targeted therapy and cytostatic drugs in chronic myeloid leukemia (CML).

Aim. To evaluate the relationship between cytokine spectrum indicators in patients with CML and the effectiveness of targeted tyrosine kinase inhibitors (TKI) therapy.

Materials and methods. Quantitative determination of the concentration of cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, IFN- α in blood serum of patients with CML ($n = 60$) and apparently healthy blood donors ($n = 22$) was carried out using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The phase of the disease and the depth of molecular response were determined according to criteria of the European Leukemia Net 2020. Stratification of CML patients by risk groups was carried out according to the Sokal (1984), EUTOS long-term survival (ELTS) (2016) scores. Hematological and non-hematological toxicity was assessed according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v.5.0, 2017).

Results. It was found that the serum concentration of a number of cytokines in the group of patients with CML was significantly higher compared to the control group: TNF- α – 2.80 and 0.70 pg/ml, $p < 0.001$, IL-6 – 3.10 and 0.70 pg/ml, $p < 0.001$, IL-18 – 296.40 and 122.10 pg/ml, $p < 0.001$, IL-10 – 5.15 and 0.95 pg/ml, $p < 0.001$, IFN- α – 5.60 and 4.00 pg/ml, $p = 0.006$, respectively. Among patients with CML, the level of cytokines varied depending on the level of molecular response and the type of TKI. Patients who did not achieve a major molecular response (MMR) were characterized by a significantly greater increase in the secretion of TNF- α , IL-6 and IL-1 β (6.65 and 2.30 pg/ml, $p = 0.004$, 9.40 and 2.80 pg/ml, $p < 0.001$, 3.69 and 0.88 pg/ml, $p = 0.004$, respectively) compared with patients with MMR. However, only IL-6 was a statistically significant prognostic factor influencing the achievement of MMR (odds ratio 1.131, confidence interval 1.015–1.260, $p = 0.025$). Among patients receiving imatinib therapy, the level of TNF- α was lower compared to patients receiving nilotinib, dasatinib and bozutinib (2.10, 4.00, 6.85 and 4.25 pg/ml, respectively, $p = 0.013$).

Conclusion. The results of the research demonstrated increased secretion of TNF- α , IL-6, IL-18, IL-10, and IFN- α in CML patients, which may indicate an important role in the pathogenesis of CML. TNF- α , IL-6, and IL-1 levels were higher in patients who did not achieve MMR, and IL-6 was a statistically significant predictor the achievement of MMR.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, cytokine.

Citation example: Aleksandrova T.N., Lyamkina A.S., Mikhailova E.S., Autenshlus A.I., Pospelova T.I. Cytokine profile of patients with chronic myeloid leukemia. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):77-88. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-77-88

ВВЕДЕНИЕ

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) позволило кардинально изменить прогноз заболевания, в результате средняя продолжительность жизни таких больных стала сопоставима с общепопуляционной. У больных с хронической фазой (ХФ) ХМЛ, получавших терапию иматинибом в первой линии, 10-летняя общая выживаемость составляет 82–85 % [1, 2]. Однако, несмотря на высокоспецифическое воздействие, ИТК не способны полностью элиминировать лейкоэмические стволовые клетки (ЛСК), поэтому в настоящее время большинство пациентов нуждается в пожизненной терапии. Персистенция

INTRODUCTION

The use of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in chronic myeloid leukemia (CML) allowed to radically change the prognosis of the disease. As a result, the average life expectancy of such patients became comparable to that of general population. In patients with chronic phase (CP) of CML treated with imatinib as first-line, the 10-year overall survival rate is 82–85% [1, 2]. However, despite the highly specific effects, TKI is not able to completely eliminate leukemic stem cells (LSCs), so currently most patients need lifelong therapy. The persistence of LSCs observed in 60% of patients with an optimal response to TKI is one of the mechanisms for the development of resistance to therapy and disease progression [3, 4].

ЛСК, наблюдаемое у 60 % больных с оптимальным ответом на ИТК, является одним из механизмов развития резистентности к терапии и прогрессирования заболевания [3, 4].

В настоящее время молекулярные механизмы, регулирующие глубину эрадикации опухолевого клона, мало изучены. В последние годы в рамках поиска новых терапевтических мишеней изучается роль иммунной дисфункции в патогенезе заболевания. В здоровых клетках иммунологический гомеостаз поддерживается цитокинами, секретируемыми гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК) и клетками костномозгового микроокружения (КММ). Являясь важным элементом межклеточного взаимодействия, цитокины принимают участие в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза [5]. При трансформации нормального гемопоэза в aberrantный цитокины способствуют поддержанию пролиферативного потенциала опухолевых клеток-предшественников и подавлению противоопухолевого иммунитета [5, 6].

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о том, что изменение секреции цитокинов вносит вклад в развитие многих злокачественных новообразований, в том числе миело-пролиферативных неоплазий (МПН) [7]. Доказана связь между гиперсекрецией провоспалительных цитокинов и конституциональными симптомами, а также риском развития тромботических осложнений при классических Ph-негативных МПН [8, 9]. Однако представления о роли цитокинов в патогенезе ХМЛ неоднозначны. Из опыта нескольких исследовательских групп известно, что в механизмах пролиферации лейкемических клеток могут принимать участие IL-1, IL-2, IL-6, TGF- β и TNF- α [10]. Например, было показано, что TNF- α способствует выживаемости злокачественных клеток за счет подавления процессов апоптоза [11]. TGF- β , TNF- α , IL-4 и IL-10, являясь антагонистами белков МНС II класса, участвуют в механизмах ускользания ЛСК от иммунного надзора [6]. Гиперэкспрессия рецептора IL-1 (IL-1RA), TNF- α и TGF- β на ЛСК при ХМЛ позволяет клеткам персистировать в состоянии покоя и, следовательно, избегать терапевтического воздействия [12, 13]. Большой интерес представляют попытки комбинации ИТК с блокаторами сигнальных путей определенных цитокинов для преодоления резистентности к терапии. На экспериментальных моделях было продемонстрировано, что совместное применение ИТК и блокаторов IL-1, TGF- β и TNF- α приво-

Currently, the molecular mechanisms regulating the extent of eradication of a malignant clone are poorly understood. In recent years, the role of immune dysfunction in the pathogenesis of the disease has been studied as part of the search for new therapeutic targets. In healthy cells, immunological homeostasis is maintained by cytokines secreted by hematopoietic stem cells (HSCs) and bone marrow microenvironment cells (MMCs). Being an important element of intercellular interaction, cytokines take part in the regulation of proliferation, differentiation and apoptosis [5]. During the transformation of normal hematopoiesis into aberrant cytokines contribute to the maintenance of the proliferative potential of tumor progenitor cells and the suppression of antitumor immunity [5, 6].

Studies of recent decades indicate that altered cytokine secretion contributes to the development of many malignant tumors, including myeloproliferative neoplasms (MPNs) [7]. The relationship between hypersecretion of proinflammatory cytokines and constitutional symptoms, as well as the risk of thrombotic complications in classical Ph-negative MPNs has been proven [8, 9]. However, the ideas about the role of cytokines in the pathogenesis of CML are ambiguous. It is known from the experience of several research groups that IL-1, IL-2, IL-6, TGF- β and TNF- α can contribute to leukemic cell proliferation [10]. For example, TNF- α has been shown to promote the survival of malignant cells by suppressing apoptosis [11]. TGF- β , TNF- α , IL-4 and IL-10, being antagonists to MHC-II proteins, are involved in LSCs evading of host immune surveillance [6]. Overexpression of IL-1 receptor antagonist (IL-1RA), TNF- α and TGF- β on LSCs in CML allows cells to persist in a resting state and, consequently, avoid therapy exposure [12, 13]. Of great interest are the attempts to combine TKI with the signaling pathways cytokine blockers to overcome therapy resistance. It has been demonstrated in experimental models that the combination of TKI and IL-1, TGF- β and TNF- α blockers leads to an enhanced eradication of the malignant clone compared with only TKI therapy [14, 15].

Thus, at present, a comprehensive assessment of the cytokine system is an urgent direction in the study of BCR-ABL-independent mechanisms of tumor progression and resistance to TKI.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the relationship between cytokine spectrum indicators in patients with CML and the effectiveness of targeted TKI therapy.

дит к более глубокой эрадикации опухолевого клона по сравнению с монотерапией ИТК [14, 15].

Таким образом, в настоящее время комплексная оценка системы цитокинов является актуальным направлением в изучении BCR-ABL-независимых механизмов опухолевой прогрессии и резистентности к ИТК.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь между показателями цитокинового спектра у пациентов с ХМЛ и эффективностью таргетной терапии ИТК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 больных ХМЛ, наблюдающихся в ГАУ РСР «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (Якутск) и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск), а также 22 условно здоровых донора в качестве контрольной группы. Критериями включения в исследование являлись: 1) диагноз ХМЛ, подтвержденный в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, 2016; 2) возраст старше 18 лет; 3) наличие добровольного информированного согласия. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 129).

Исследование инициировано в декабре 2020 г. Всем больным на момент включения в исследование выполнялось клиническое обследование, в соответствии с клиническими рекомендациями 2020 г. [16]. Определение фазы заболевания и глубины ответа проводилось согласно критериям European Leukemia Net, 2020 [17]. В дебюте заболевания все больные в ХФ стратифицированы на группы риска по шкалам Sokal, 1984 и EUTOS long-term survival (ELTS), 2016. Гематологическая и негематологическая токсичность классифицировалась по шкале оценки нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE v5.0), 2017.

Группу контроля составили 22 клинически здоровых донора Новосибирского клинического центра крови. Средний возраст доноров составил 33 ± 9 года; распределение по полу: 11 (50 %) женщин и 11 (50 %) мужчин.

Больным и лицам контрольной группы проведено количественное определение уровня цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, IFN- α в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора реа-

MATERIALS AND METHODS

The study included 60 patients with CML which were follow-up at the Republican Hospital No. 1 – National Center of Medicine (Yakutsk), and City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk), as well as 22 apparently healthy blood donors as a control group. The inclusion criteria were: 1) diagnosis of CML, confirmed in accordance with the World Health Organization recommendations, 2016; 2) age over 18 years; 3) availability of voluntary informed consent. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (Protocol No. 129).

The study was initiated in December 2020. All patients at baseline underwent a clinical examination, in accordance with the clinical recommendations for management of adult patients with CML [16]. The phase of the disease and molecular response were determined according to criteria of the European Leukemia Net 2020 [17]. At the onset of the disease, all patients in CP were stratified into risk groups according to the Sokal (1984) and EUTOS long-term survival (ELTS, 2016) scores. Hematological and non-hematological toxicity was evaluated according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v5.0, 2017).

The control group consisted of 22 apparently healthy blood donors of the Novosibirsk Clinical Blood Center. The average age of donors was 33 ± 9 years; gender distribution: 11 (50%) women and 11 (50%) men.

Quantitative determination of the concentration of TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, and IFN- α cytokines in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a BEST ELISA diagnostic kit (Vector-Best, Novosibirsk, Russia). The study was conducted on the basis of the Central Research Laboratory of the Novosibirsk State Medical University.

Statistical analysis was carried out using StatTech v. 2.8.4 (Stattech LLC, Russia). Comparison of the two groups by a quantitative indicator having normal distribution was performed using the Student's *t*-test, and with a non-normal distribution – using the Mann-Whitney *U*-test. The direction and tightness of the correlation between the two quantitative indicators were evaluated using the Spearman's rank correlation test. To assess the probability of achieving a major molecular response (MMR, BCR-ABL transcript level < 0.1 %, MR^{3.0}) depending on the cytokine level, the logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) analysis were used. The threshold value of the quantitative variable at

гентов ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Исследование проведено на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.4 (ООО «Статтех», Россия). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента, а при распределении, отличающемся от нормального – с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки вероятности достижения большого молекулярного ответа (БМО, экспрессия BCR-ABL < 0.1 %, МО^{3.0}) в зависимости от уровня цитокинов применялись метод логистической регрессии и ROC-анализ. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Влияние фактора считалось достоверным, если значение площади под ROC-кривой с нижней границей 95% доверительного интервала (ДИ) было более 0.50, а значение *p* – менее 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент инициирования исследования все больные были стратифицированы в ХФ ХМЛ. Терапия первой линии иматинибом проводилась 39 (65 %) больным, ИТК второго поколения (ИТК2) – нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб – во второй и последующих линиях получал 21 пациент (35 %). Причинами перехода на ИТК2 во вторую линию были: 1) неудача лечения иматинибом в стандартной дозе у 9 (42.86 %) больных, 2) непереносимость терапии иматинибом у 12 (57.14 %) больных. Переход на третью линию терапии у 5 больных (8.3 %) осуществлен вследствие непереносимости препарата второй линии (развитие гепатотоксичности, плевральных выпотов, диареи), у 1 пациента (1.67 %) – из-за неудачи терапии. На момент проведения исследования БМО достигнут у 10 больных (16.7 %), глубокий молекулярный ответ (ГМО МО^{4.0}) (BCR-ABL < 0.01 %), МО^{4.5} (BCR-ABL < 0.0032 %) и МО^{5.0} (BCR-ABL < 0.001 %) у 42 (71.2 %) больных.

С момента диагностики заболевания прогрессирование до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) наблюдалось у 2 (3.3 %) больных с наличием дополнительных хромосомных анома-

the cut-off point was determined by the highest Youden's index. The influence of the factor was considered significant if the area under the ROC curve with the limit of 95% confidence interval (CI) was more than 0.50, and *p* < 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

At baseline all patients had CP of CML. The first-line therapy with imatinib was performed in 39 (65%) patients, the second-generation TKI (TKI2) – nilotinib, dasatinib and bosutinib – in the second and subsequent lines – were receive by 21 patients (35%). The reasons for switch to TKI2 in second-line were: 1) failure of treatment with imatinib at the standard dose in 9 (42.86%) patients, 2) intolerance to imatinib therapy in 12 (57.14%) patients. Switch to third-line therapy in 5 patients (8.3%) was realized due to intolerance to the second-line drug (development of hepatotoxicity, pleural effusions, diarrhea), in 1 patient (1.67%) – due to failure of therapy. At baseline MMR was achieved in 10 patients (16.7%), deep molecular response (MR^{4.0}) (BCR-ABL < 0.01%), MR^{4.5} (BCR-ABL < 0.0032%) and MR^{5.0} (BCR-ABL < 0.001%) – in 42 (71.2%) patients.

Since diagnosis of the disease, its progression to accelerated phase (AP) and blast crisis (BC) was observed in 2 (3.3%) patients with additional chromosomal abnormalities in the karyotype. After achieving CP, they were successfully performed an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Detailed clinical characteristics of the patients included in the study are presented in Table 1.

According to the results of the study, it was found that in CML, the secretion of IL-10, IL-6, TNF-α and IL-18 increases to the greatest extent, the serum concentration of which exceeded the values of the control group by 5.4, 4.4, 4.0 and 2.4 times, respectively (Table 2).

The analysis of the relationship between the level of cytokines revealed positive correlations between proinflammatory cytokines IL-6 and IL-18 (*r* = 0.535, *p* < 0.001), IL-6 and TNF-α (*r* = 0.687, *p* < 0.001), IL-18 and TNF-α (*r* = 0.460, *p* < 0.001). IL-10, being by nature an anti-inflammatory cytokine, it directly correlated with IL-6 (*r* = 0.583, *p* < 0.001), TNF-α (*r* = 0.594, *p* < 0.001) and IL-18 (*r* = 0.490, *p* < 0.001). The presence of a noticeable positive correlation indicates the mutually stimulating ability of cytokines, triggering a cascade release reaction in response to malignant transformation, and the synergism of their effects. It is known that in the early stages of tumor transformation, TNF-α-dependent activation of NF-κB and MAPK signaling pathways

лий в кариотипе. После достижения ХФ им успешно проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Подробная клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

По результатам исследования установлено, что при ХМЛ в наибольшей степени усиливается секреция IL-10, IL-6, TNF- α и IL-18, сывороточная концентрация которых превышала показатели контрольной группы в 5.4, 4.4, 4.0 и в 2.4 раза соответственно (табл. 2).

stimulates the synthesis of proinflammatory cytokines (IL-1, IFN- γ , IL-2, IL-6 and IL-8), chemokines and transcription factors [18–20], which form a specific microenvironment, contributing to the predominant proliferation of tumor cells. Further, in response to tumor antigens, macrophages synthesize anti-inflammatory cytokines, in particular, IL-10, which inhibits the activity of antitumor immunity [21–23]. The pro-oncogenic properties of IL-10 are confirmed by the results of meta-analysis of 21 studies that demonstrated a correlation of high levels of IL-10 with worse survival rates [24].

Таблица 1. Клиническая характеристика группы больных ХМЛ
Table 1. Clinical characteristics of patients with CML

Характеристики / Indicator	Значения / Values
Возраст, годы, М $\pm$ SD (95% ДИ/Q ₁ –Q ₃) Age, years, M $\pm$ SD (95% CI /Q ₁ –Q ₃)	55 $\pm$ 13 (52–59)
Мужчины : женщины / Men : women, n (%)	20 (33.3) : 40 (66.7)
Фаза заболевания / Phase of the disease:	
хроническая / chronic, n (%)	60 (100.0)
Группа риска по Sokal на момент установления диагноза, n (%)	
Sokal risk group at diagnosis, n (%):	
низкий риск / low risk	23 (38.3)
промежуточный риск / intermediate risk	22 (36.7)
высокий риск / high risk	15 (25.0)
Группа риска по ELTS на момент установления диагноза, n (%)	
ELTS risk group at diagnosis, n (%):	
низкий риск / low risk	27 (45.0)
промежуточный риск / intermediate risk	20 (33.3)
высокий риск / high risk	13 (21.7)
Терапия / Therapy, n (%):	
иматиниб / imatinib	39 (65.0)
нилотиниб / nilotinib	9 (15)
дазатиниб / dasatinib	8 (13.3)
бозутиниб / bozutinib	4 (6.7)
медиана длительности терапии, мес / median duration of therapy, months, Me (Q ₁ –Q ₃)	60 (4–180)
Ответ / Response, n (%):	
БМО не достигнут / MMR is not achieved	8 (13.3)
МО ^{3.0} / MR ^{3.0}	10 (16.7)
МО ^{4.0} / MR ^{4.0}	6 (10.0)
МО ^{4.5} / MR ^{4.5}	11 (18.3)
МО ^{5.0} / MR ^{5.0}	25 (41.7)
Клинико-лабораторные показатели / Clinical and laboratory parameters:	
лейкоциты / leukocytes, $\times 10^9$ /л, Me (Q ₁ –Q ₃)	6 (5–7)
гемоглобин, г/л, М $\pm$ SD (95% ДИ) hemoglobin, g/l, M $\pm$ SD (95% CI)	122 $\pm$ 15 (118–127)
тромбоциты, $\times 10^9$ /л, Me (Q ₁ –Q ₃) platelets, $\times 10^9$ /l, Me (Q ₁ –Q ₃)	233 $\pm$ 87 (209–257)
ЛДГ, Ед/л, Me (Q ₁ –Q ₃) LDH, U/l, Me (Q ₁ –Q ₃)	206 (190–233)
гепатомегалия / hepatomegaly, n (%)	14 (23.3)
спленомегалия / splenomegaly, n (%)	10 (16.7)

П р и м е ч а н и е . ХМЛ – хронический миелолейкоз; М $\pm$ SD – среднее и его стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; БМО – большой молекулярный ответ; МО^{3.0}, МО^{4.0}, МО^{4.5}, МО^{5.0} – глубокий молекулярный ответ; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.
N o t e . CML – chronic myeloid leukemia; M $\pm$ SD – mean and its standard deviation; CI – confidence interval; MMR – major molecular response; MR^{3.0}, MR^{4.0}, MR^{4.5}, MR^{5.0} – deep molecular response; LDH – lactic dehydrogenase.

Таблица 2. Концентрация цитокинов (пг/мл) больных ХМЛ и у здоровых лиц
Table 2. Cytokine concentration (pg/ml) in CML patients and in healthy individuals

Группа / Group	Me / M ± SD	Q ₁ -Q ₃ /95%	n	p
TNF-α				
Больные / Patients	2.80	1.58-5.58	60	<0.001*
Контрольная группа / Control group	0.70	0.23-1.48	22	
IL-2				
Больные / Patients	0.78	0.78-0.78	60	0.099
Контрольная группа / Control group	0.78	0.78-0.78	22	
IL-1β				
Больные / Patients	0.88	0.88-2.17	60	0.073
Контрольная группа / Control group	0.88	0.88-1.04	22	
IL-6				
Больные / Patients	3.10	1.85-5.12	60	<0.001*
Контрольная группа / Control group	0.70	0.45-0.97	22	
IL-18				
Больные / Patients	296.40	208.80-402.27	60	<0.001*
Контрольная группа / Control group	122.10	92.00-188.30	22	
IL-4				
Больные / Patients	3.89 ± 1.35	3.54-4.24	60	0.090
Контрольная группа / Control group	3.36 ± 0.91	2.95-3.76	22	
IL-10				
Больные / Patients	5.15	2.50-6.60	60	<0.001*
Контрольная группа / Control group	0.95	0.95-0.95	22	
IFN-α				
Больные / Patients	5.60	4.00-9.80	60	0.006*
Контрольная группа / Control group	4.00	4.00-5.60	22	

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0.05$).
Differences are statistically significant ($p < 0.05$).

При анализе взаимосвязи уровня цитокинов между собой выявлены положительные корреляции между провоспалительными цитокинами IL-6 и IL-18 ($r = 0.535$, $p < 0.001$), IL-6 и TNF- α ($r = 0.687$, $p < 0.001$), IL-18 и TNF- α ($r = 0.460$, $p < 0.001$). IL-10, являясь по своей природе противовоспалительным цитокином, прямо коррелировал с IL-6 ($r = 0.583$, $p < 0.001$), TNF- α ($r = 0.594$, $p < 0.001$) и IL-18 ($r = 0.490$, $p < 0.001$). Наличие заметной положительной корреляционной связи свидетельствует о взаимостимулирующей способности цитокинов, запускающей каскадную реакцию высвобождения в ответ на опухолевую трансформацию, и синергизме их эффектов. Известно, что на ранних этапах опухолевой трансформации TNF- α -зависимая активация сигнальных путей NF- κ B и MAPK стимулирует синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IFN- γ , IL-2, IL-6 и IL-8), хемокинов и факторов транскрипции [18–20], которые образуют специфическое микроокружение, способствующее преимущественной пролиферации опухолевых кле-

The analysis of the relationship of clinical and laboratory parameters with cytokine profile revealed a direct correlation between the level of IL-18 and leukocytes ($r_{xy} = 0.351$, $p = 0.008$), as well as IL-18 and stab neutrophils ($r_{xy} = 0.349$, $p = 0.029$), which is probably due to its ability to stimulate GM-CSF production [25]. Similarly, in the work of Zhang et al., high levels of IL-18 correlated with initial leukocytosis, as well as CD34+ cell expression and myeloid blast cell immunophenotype, whereby the role of IL-18 in leukemic cell proliferation was assumed [26].

In the group of patients with CML, the level of cytokines varied depending on the extent of molecular response and the type of TKI. Thus, patients receiving imatinib were characterized by significantly lower TNF- α levels compared to patients receiving nilotinib, dasatinib and bosutinib (2.10, 4.00, 6.85 and 4.25 pg/ml, respectively, $p = 0.013$). It can be assumed that imatinib, which is a non-selective tyrosine kinase inhibitor, has a stronger inhibitory effect on TNF- α .

ток. Далее, в ответ на опухолевые антигены макрофаги синтезируют противовоспалительные цитокины, в частности IL-10, который угнетает активность противоопухолевого иммунитета [21–23]. Проонкогенные свойства IL-10 подтверждают результаты метаанализа 21 работы, продемонстрировавшие корреляцию высокого уровня IL-10 с худшими показателями выживаемости [24].

При анализе взаимосвязи клинико-лабораторных показателей с цитокиновым статусом выявлена прямая корреляционная связь между уровнем IL-18 и лейкоцитами ($r_{xy} = 0.351$, $p = 0.008$), а также IL-18 и палочкоядерными нейтрофилами ($r_{xy} = 0.349$, $p = 0.029$), что, вероятно, объясняется его способностью стимулировать продукцию GM-CSF [25]. Аналогично в работе B. Zhang et al. высокий уровень IL-18 коррелировал с начальным лейкоцитозом, а также экспрессией клеток CD34+ и монобластным фенотипом бластных клеток, на основании чего предположена роль IL-18 в пролиферации лейкоэмических клеток [26].

В группе пациентов с ХМЛ уровень цитокинов варьировал в зависимости от уровня молекулярного ответа и типа ИТК. Так, больные, получающие терапию иматинибом, характеризовались достоверно более низким уровнем TNF- α по сравнению с больными, получающими нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб (2.10, 4.00, 6.85 и 4.25 пг/мл соответственно, $p = 0.013$). Можно предположить, что иматиниб, являющийся неселективным ингибитором тирозинкиназ, оказывает на TNF- α более сильный ингибирующий эффект.

Больные, не достигшие БМО, характеризовались достоверно более высокими концентрациями IL-6, TNF- α и IL-1 β (табл. 3), что позволяет предположить их роль в развитии резистентности к ИТК.

Неблагоприятная прогностическая роль IL-6 отмечена также в работах других авторов. Так, высокая концентрация IL-6 среди больных ХМЛ была ассоциирована с риском трансформации в БК, недостижения раннего молекулярного ответа и низкими показателями беспрогрессивной выживаемости [27, 28]. В соответствии с этой гипотезой нами были разработаны прогностические модели для оценки вероятности достижения БМО в зависимости от уровня цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-6. Среди изученных цитокинов только IL-6 являлся статистически значимым прогностическим фактором, влияющим на достижение БМО (ОШ (отношение шансов) – 0.884, 95% ДИ – 0.794–0.985, $p = 0.025$).

Patients who did not achieve MMR were characterized by significantly higher concentrations of IL-6, TNF- α and IL-1 β (Table 3), which suggests their role in the development of TKI resistance.

The unfavorable prognostic role of IL-6 is also noted in the works of other authors. Thus, a high concentration of IL-6 among CML patients was associated with the risk of transformation into BC, failure to achieve an early molecular response and low rates of progression-free survival [27, 28]. In accordance with this hypothesis, we have developed prognostic models to assess the probability of achieving MMR depending on the level of TNF- α , IL-1 β and IL-6 cytokines. Among the studied cytokines, only IL-6 was a statistically significant prognostic factor affecting the achievement of MMR (OR (odds ratio) 0.884, 95% CI 0.794–0.985, $p = 0.025$). In the developed predictive model, the area under the ROC curve was 0.897 ± 0.045 (95% CI 0.808–0.985), which indicates a high predictive ability. The threshold value of IL-6 serum concentration at the cut-off point, which corresponded to the highest Youden's index, was 0.909. The non-achievement of MMR can be predicted when the IL-6 concentration is greater or equal to this value. The sensitivity and specificity of the model were 100.0% and 78.8%, respectively.

Despite the lack of prognostic significance of IL-1 β and TNF- α , in the group of patients without MMR, the concentration of IL-1 β was 4.19 times higher, and the concentration of TNF- α was 2.89 times higher than in patients who achieved MMR. A comparative analysis of the IL-1 β concentration between the general cohort of CML patients and the control group also showed no significant differences. The available data do not allow us to draw unambiguous conclusions about the role of IL-1 β in the development of CML. The increase in IL-1 β secretion is selective in the group of patients without MMR, which is probably due to the overexpression of the IL-1 receptor accessory protein (IL1-RA) mainly on BCR-ABL-positive cells [28]. Thus, more research involving a larger number of patients with varying levels of molecular response is required to determine the prognostic role of IL-1 and TNF- α .

CONCLUSION

The current study demonstrated an increase in TNF- α , IL-6, IL-18, IL-10, and IFN- α secretion in patients with chronic CML, suggesting that these cytokines play an important role in the pathogenesis of CML. At the same time, the study showed that

Таблица 3. Концентрация цитокинов (пг/мл) у больных ХМЛ в зависимости от противоопухолевого ответа
Table 3. Cytokine concentration (pg/ml) in CML patients depending on response to treatment

Больные ХМЛ / Group of CML patients	Me	Q ₁ -Q ₃	p
	TNF-α		
БМО есть / MMR positive (n = 52)	2.30	1.50–4.62	0.004*
БМО нет / MMR negative (n = 8)	6.65	5.97–19.35	
	IL-2		
БМО есть / MMR positive (n = 52)	0.78	0.78–0.78	н/о n/d
БМО нет / MMR negative (n = 8)	0.78	0.78–0.78	
	IL-1β		
БМО есть / MMR positive (n = 52)	0.88	0.88–2.04	0.004*
БМО нет / MMR negative (n = 8)	3.69	1.85–9.10	
	IL-6		
БМО есть / MMR positive (n = 52)	2.80	1.70–4.22	<0.001*
БМО нет / MMR negative (n = 8)	9.40	5.35–20.70	
	IL-18		
БМО есть / MMR positive (n = 52)	296.40	217.10–400.00	0.664
БМО нет / MMR negative (n = 8)	294.90	173.20–655.55	
	IL-10		
БМО есть / MMR positive (n = 52)	4.85	2.20–6.60	0.100
БМО нет / MMR negative (n = 8)	6.25	5.80–6.60	
	IL-4		
БМО есть / MMR positive (n = 52)	3.67	2.93–4.69	0.281
БМО нет / MMR negative (n = 8)	4.07	3.66–4.80	
	IFN-α		
БМО есть / MMR positive (n = 52)	5.60	4.00–9.80	0.850
БМО нет / MMR negative (n = 8)	5.60	4.00–10.10	

Примечания: ХМЛ – хронический миелолейкоз; БМО – большой молекулярный ответ; н/о – не определено.

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0.05$).

Notes: CML – chronic myeloid leukemia; MMR – major molecular response; n/d – not defined.

*Differences are statistically significant ($p < 0.05$).

В разработанной прогностической модели площадь под ROC-кривой составила 0.897 ± 0.045 (95% ДИ – 0.808–0.985), что свидетельствует о высокой прогностической способности. Пороговое значение сывороточной концентрации IL-6 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0.909. Недостижение БМО можно прогнозировать при значении IL-6 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100.0 и 78.8 % соответственно.

Несмотря на отсутствие достоверной прогностической значимости IL-1β и TNF-α, в группе больных без БМО концентрация IL-1β была в 4.19 раза выше, а концентрация TNF-α в 2.89 раза выше по сравнению с больными, достигшими БМО. При сравнительном анализе концентрации IL-1β между общей когортой больных ХМЛ и контрольной группой также не было получено достоверных отличий. Имеющиеся данные не

patients who did not achieve MMR were characterized by significantly higher concentrations of TNF-α, IL-6 and IL-1, and IL-6 was a statistically significant factor influencing the achievement of MMR.

There was no significant difference in the levels of IL-18, IL-10 and IFN-α in the groups of patients who achieved and did not achieve MMR, which probably indicates the preservation of potential pro-oncogenic mechanisms at a sufficiently high level even in patients who achieved an optimal response to therapy. These mechanisms may partially explain the loss of MMR when the TKI therapy is discontinued. However, to clarify the prognostic significance of each of the cytokines, it is necessary to conduct additional studies on a larger sample, including patients in different phases of the disease and with different levels of cytogenetic and molecular response.

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

позволяют сделать однозначные выводы о роли IL-1 β в развитии ХМЛ. Повышение секреции IL-1 β избирательно в группе больных без БМО, что, вероятно, обусловлено гиперэкспрессией добавочного протеина рецептора IL-1 (IL1-RA) преимущественно на BCR-ABL-положительных клетках [28]. Таким образом, для уточнения прогностической роли IL-1 β и TNF- α необходимы дальнейшие исследования, включающие большее количество больных с различным уровнем молекулярного ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование продемонстрировало повышение секреции TNF- α , IL-6, IL-18, IL-10 и IFN- α в группе пациентов с хронической фазой ХМЛ, что может свидетельствовать о важной роли данных цитокинов в механизмах патогенеза ХМЛ. При этом в исследовании показано, что для больных, не достигших БМО, характерны достоверно более высокие концентрации

TNF- α , IL-6 и IL-1, а IL-6 являлся статистически достоверным фактором, влияющим на достижение БМО.

Достоверного различия в уровнях IL-18, IL-10 и IFN- α в группах больных, достигших и не достигших БМО, не получено, что, вероятно, указывает на сохранение потенциальных проонкогенных механизмов на достаточно высоком уровне даже у больных, достигших оптимального ответа терапии. Эти механизмы могут частично объяснять потерю БМО при отказе от терапии ИТК. Однако для уточнения прогностической значимости каждого из цитокинов необходимо проведение дополнительных исследований на большей выборке, включающей больных, находящихся в разных фазах заболевания и с различным уровнем цитогенетического и молекулярного ответа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F. et al. IRIS Investigators. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2017;376(10):917-927. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
2. Hehlmann R., Lauseker M., Sauße S. et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants // *Leukemia*. 2017;31(11):2398-2406. DOI: 10.1038/leu.2017.253.
3. Mahon F.X., Réa D., Guilhot J. et al.; Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial // *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1029-1035. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
4. Hsieh Y.C., Kirschner K., Copland M. Improving outcomes in chronic myeloid leukemia through harnessing the immunological landscape // *Leukemia*. 2021;35(5):1229-1242. DOI: 10.1038/s41375-021-01238-w.
5. Camacho V., McClearn V., Patel S., Welner R.S. Regulation of normal and leukemic stem cells through cytokine signaling and the microenvironment // *Int. J. Hematol.* 2017;105(5):566-577. DOI: 10.1007/s12185-017-2184-6.
6. Tarafdar A., Hopcroft L.E., Gallipoli P. et al. CML cells actively evade host immune surveillance through cytokine-mediated downregulation of MHC-II expression // *Blood*. 2017;129(2):199-208. DOI: 10.1182/blood-2016-09-742049.
7. Masselli E., Pozzi G., Gobbi G. et al. Cytokine profiling in myeloproliferative neoplasms: overview on

REFERENCES

1. Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F. et al. IRIS Investigators. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(10):917-927. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
2. Hehlmann R., Lauseker M., Sauße S. et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017;31(11):2398-2406. DOI: 10.1038/leu.2017.253.
3. Mahon F.X., Réa D., Guilhot J. et al.; Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1029-1035. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
4. Hsieh Y.C., Kirschner K., Copland M. Improving outcomes in chronic myeloid leukemia through harnessing the immunological landscape. *Leukemia*. 2021;35(5):1229-1242. DOI: 10.1038/s41375-021-01238-w.
5. Camacho V., McClearn V., Patel S., Welner R.S. Regulation of normal and leukemic stem cells through cytokine signaling and the microenvironment. *Int. J. Hematol.* 2017;105(5):566-577. DOI: 10.1007/s12185-017-2184-6.
6. Tarafdar A., Hopcroft L.E., Gallipoli P. et al. CML cells actively evade host immune surveillance through cytokine-mediated downregulation of MHC-II expression. *Blood*. 2017;129(2):199-208. DOI: 10.1182/blood-2016-09-742049.
7. Masselli E., Pozzi G., Gobbi G. et al. Cytokine profiling in myeloproliferative neoplasms: overview on phe-

- phenotype correlation, outcome prediction, and role of genetic variants // *Cells*. 2020;9(9):2136. DOI: 10.3390/cells9092136.
8. Bhuria V., Baldauf C.K., Schraven B., Fischer T. Thromboinflammation in myeloproliferative neoplasms (MPN) – A puzzle still to be solved // *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(6):3206. DOI: 10.3390/ijms23063206.
 9. Geyer H.L., Dueck A.C., Scherber R.M., Mesa R.A. Impact of inflammation on myeloproliferative neoplasm symptom development // *Mediators Inflamm.* 2015;2015:284706. DOI: 10.1155/2015/284706.
 10. Zhang B., Ho Y.W., Huang Q. et al. Altered microenvironmental regulation of leukemic and normal stem cells in chronic myelogenous leukemia // *Cancer Cell*. 2012;21(4):577-592. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.018.
 11. Gallipoli P., Pellicano F., Morrison H. et al. Autocrine TNF- α production supports CML stem and progenitor cell survival and enhances their proliferation // *Blood*. 2013;122(19):3335-3339. DOI: 10.1182/blood-2013-02-485607.
 12. Giustacchini A., Thongjuea S., Barkas N. et al. Single-cell transcriptomics uncovers distinct molecular signatures of stem cells in chronic myeloid leukemia // *Nat. Med.* 2017;23(6):692-702. DOI: 10.1038/nm.4336.
 13. Naka K., Ishihara K., Jomen Y. et al. Novel oral transforming growth factor- β signaling inhibitor EW-7197 eradicates CML-initiating cells // *Cancer Sci.* 2016;107(2):140-148. DOI: 10.1111/cas.12849.
 14. Zhang B., Chu S., Agarwal P. et al. Inhibition of interleukin-1 signaling enhances elimination of tyrosine kinase inhibitor-treated CML stem cells // *Blood*. 2016;128(23):2671-2682. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679928.
 15. Herrmann O., Kuepper M.K., Bütow M. et al. Infliximab therapy together with tyrosine kinase inhibition targets leukemic stem cells in chronic myeloid leukemia // *BMC Cancer*. 2019;19(1):658. DOI: 10.1186/s12885-019-5871-2.
 16. Клинические рекомендации. Хронический миелолейкоз. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/142> (дата обращения: 12.12.2022).
 17. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia // *Leukemia*. 2020;34(4):966-984.
 18. Zhou X., Li Z., Zhou J. Tumor necrosis factor α in the onset and progression of leukemia // *Exp. Hematol.* 2017;45:17-26. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.10.005.
 19. Rego S.L., Helms R.S., Dréau D. Tumor necrosis factor- α -converting enzyme activities and tumor-associated macrophages in breast cancer // *Immunol. Res.* 2014;58(1):87-100. DOI: 10.1007/s12026-013-8434-7.
 20. Ham B., Fernandez M.C., D'Costa Z., Brodt P. The diverse roles of the TNF axis in cancer progression and metastasis // *Trends Cancer Res.* 2016;11(1):1-27.
 21. Saraiva M., Vieira P., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10 // *J. Exp. Med.* 2020;217(1):e20190418. DOI: 10.1084/jem.20190418.
 22. Zeng L., O'Connor C., Zhang J. et al. IL-10 promotes resistance to apoptosis and metastatic potential in lung tumor cell lines // *Cytokine*. 2010;49(3):294-302. DOI: 10.1016/j.cyto.2009.11.015.
 23. Braun D.A., Fribourg M., Sealfon S.C. Cytokine response is determined by duration of receptor and signal trans-
 - notype correlation, outcome prediction, and role of genetic variants. *Cells*. 2020;9(9):2136. DOI: 10.3390/cells9092136.
 8. Bhuria V., Baldauf C.K., Schraven B., Fischer T. Thromboinflammation in myeloproliferative neoplasms (MPN) – A puzzle still to be solved. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(6):3206. DOI: 10.3390/ijms23063206.
 9. Geyer H.L., Dueck A.C., Scherber R.M., Mesa R.A. Impact of inflammation on myeloproliferative neoplasm symptom development. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:284706. DOI: 10.1155/2015/284706.
 10. Zhang B., Ho Y.W., Huang Q. et al. Altered microenvironmental regulation of leukemic and normal stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Cell*. 2012;21(4):577-592. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.018.
 11. Gallipoli P., Pellicano F., Morrison H. et al. Autocrine TNF- α production supports CML stem and progenitor cell survival and enhances their proliferation. *Blood*. 2013;122(19):3335-3339. DOI: 10.1182/blood-2013-02-485607.
 12. Giustacchini A., Thongjuea S., Barkas N. et al. Single-cell transcriptomics uncovers distinct molecular signatures of stem cells in chronic myeloid leukemia. *Nat. Med.* 2017;23(6):692-702. DOI: 10.1038/nm.4336.
 13. Naka K., Ishihara K., Jomen Y. et al. Novel oral transforming growth factor- β signaling inhibitor EW-7197 eradicates CML-initiating cells. *Cancer Sci.* 2016;107(2):140-148. DOI: 10.1111/cas.12849.
 14. Zhang B., Chu S., Agarwal P. et al. Inhibition of interleukin-1 signaling enhances elimination of tyrosine kinase inhibitor-treated CML stem cells. *Blood*. 2016;128(23):2671-2682. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679928.
 15. Herrmann O., Kuepper M.K., Bütow M. et al. Infliximab therapy together with tyrosine kinase inhibition targets leukemic stem cells in chronic myeloid leukemia. *BMC Cancer*. 2019;19(1):658. DOI: 10.1186/s12885-019-5871-2.
 16. Clinical practice guideline. Chronic myeloid leukemia. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/142> (accessed 12.12.2022).
 17. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984.
 18. Zhou X., Li Z., Zhou J. Tumor necrosis factor α in the onset and progression of leukemia. *Exp. Hematol.* 2017;45:17-26. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.10.005.
 19. Rego S.L., Helms R.S., Dréau D. Tumor necrosis factor- α -converting enzyme activities and tumor-associated macrophages in breast cancer. *Immunol. Res.* 2014;58(1):87-100. DOI: 10.1007/s12026-013-8434-7.
 20. Ham B., Fernandez M.C., D'Costa Z., Brodt P. The diverse roles of the TNF axis in cancer progression and metastasis. *Trends Cancer Res.* 2016;11(1):1-27.
 21. Saraiva M., Vieira P., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J. Exp. Med.* 2020;217(1):e20190418. DOI: 10.1084/jem.20190418.
 22. Zeng L., O'Connor C., Zhang J. et al. IL-10 promotes resistance to apoptosis and metastatic potential in lung tumor cell lines. *Cytokine*. 2010;49(3):294-302. DOI: 10.1016/j.cyto.2009.11.015.
 23. Braun D.A., Fribourg M., Sealfon S.C. Cytokine response is determined by duration of receptor and

- ducers and activators of transcription 3 (STAT3) activation // *J. Biol. Chem.* 2013;288(5):2986-2993. DOI: 10.1074/jbc.M112.386573.
24. Zhao S., Wu D., Wu P. et al. Serum IL-10 predicts worse outcome in cancer patients: a meta-analysis // *PLoS One.* 2015;10(10):e0139598. DOI: 10.1371/journal.pone.0139598.
 25. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе // *Мед. иммунология.* 2005;7(4):355-364. DOI: 10.15789/1563-0625-2005-4-355-364.
 26. Zhang B., Wang Y., Zheng G.G. et al. Clinical significance of IL-18 gene over-expression in AML // *Leuk. Res.* 2002;26(10):887-892. DOI: 10.1016/S0145-2126(02)00025-5.
 27. Nievergall E., Reynolds J., Kok C.H. et al. TGF- α and IL-6 plasma levels selectively identify CML patients who fail to achieve an early molecular response or progress in the first year of therapy // *Leukemia.* 2016;3(6):1263-1272. DOI: 10.1038/leu.2016.34.
 28. Zhara M., Mourad H., Farouk G. et al. Molecular detection of survivin expression, antiapoptotic gene, and other prognostic markers, how they are correlated and how it could be of prognostic value in chronic myeloid leukemia patient // *Egypt J. Immunol.* 2007;14(2):51-62.
 - signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) activation. *J. Biol. Chem.* 2013;288(5):2986-2993. DOI: 10.1074/jbc.M112.386573.
 24. Zhao S., Wu D., Wu P. et al. Serum IL-10 predicts worse outcome in cancer patients: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139598. DOI: 10.1371/journal.pone.0139598.
 25. Yakushenko E.V., Lopatnikova J.A., Sennikov S.V. IL-18 and immunity. *Med. Immunol.* 2005;7(4):355-364. DOI: 10.15789/1563-0625-2005-4-355-364.
 26. Zhang B., Wang Y., Zheng G.G. et al. Clinical significance of IL-18 gene over-expression in AML. *Leuk. Res.* 2002;26(10):887-892. DOI: 10.1016/S0145-2126(02)00025-5.
 27. Nievergall E., Reynolds J., Kok C.H. et al. TGF- α and IL-6 plasma levels selectively identify CML patients who fail to achieve an early molecular response or progress in the first year of therapy. *Leukemia.* 2016;3(6):1263-1272. DOI: 10.1038/leu.2016.34.
 28. Zhara M., Mourad H., Farouk G. et al. Molecular detection of survivin expression, antiapoptotic gene, and other prognostic markers, how they are correlated and how it could be of prognostic value in chronic myeloid leukemia patient. *Egypt J. Immunol.* 2007;14(2):51-62.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Александрова Туйара Никоновна – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9940-961X.

Лямкина Анна Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-2516-0778.

Михайлова Елена Семеновна – научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-8576-3717.

Аутеншлюс Александр Исаевич – д-р мед. наук, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6538-0089.

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6791-0314.

ABOUT THE AUTHORS

Tuyara N. Aleksandrova – Post-graduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9940-961X.

Anna S. Lyamkina – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2516-0778.

Elena S. Mikhailova – Researcher, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; Researcher, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8576-3717.

Alexander I. Autenshlus – Dr. Sci. (Med.), Head, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; Chief Researcher, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6538-0089.

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6791-0314.

Клеточный состав экспериментальной химической раны роговицы после воздействия пегилированными ферментами гиалуронидазы и субтилизина

В.Е. Забанова^{1, 2}, К.И. Ершов^{1, 2}, М.С. Селякова¹, Н.П. Леонов², Г.И. Байкалов^{1, 2},
А.Ж. Фурсова^{1, 2}, А.П. Надеев¹, П.Г. Мадонов^{1, 2}

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

²Институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . В условиях химического повреждения роговицы существенно нарушается ее клеточная структура, нуждающаяся в экстренной высокодифференцированной регенерации без выраженного пролиферативного компонента воспаления и экспансии иммунокомпетентных клеток для создания антимикробного потенциала. С целью фармакологической инициации этих процессов патогенетически обосновано исследование локального применения ферментных препаратов противовоспалительного действия, таких как субтилизин и гиалуронидаза. **Ц е л ь .** Изучить влияние гиалуронидазы и субтилизина, пегилированных по технологии электронно-лучевого синтеза на полиэтиленгликоле (ПЭГ), на количество иммунокомпетентных клеток в области химической раны роговицы при их субконъюнктивальном и местном введении.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . На 28 кроликах выполнено экспериментальное исследование влияния ферментов гиалуронидазы и субтилизина, пегилированных по технологии радиационного синтеза, на клеточный состав химической раны роговицы. Травму роговицы моделировали, используя методику щелочного ожога Обенберга. В правый глаз животного местно или субконъюнктивально вводился ПЭГ-субтилизин или ПЭГ-гиалуронидаза в зависимости от группы распределения, левый глаз животного использовался как контроль – в него вводили 0.9% NaCl. После проведения эксперимента выполнена энуклеация глаз животных. Полученный биоматериал использовали для приготовления гистологических препаратов с последующим их морфологическим изучением.

Р е з у л ь т а т ы . Общее количество клеток в группах местного и субконъюнктивального применения ПЭГ-субтилизина составило 43 (40; 52) и 73 (33; 92), а субконъюнктивального применения ПЭГ-гиалуронидазы – 46 (37; 61), что оказалось выше количества клеток при применении 0.9% NaCl в этих группах ($p < 0.01$) и выше ($p < 0.0001$) количества клеток в группе местного применения ПЭГ-гиалуронидазы. Общее количество клеток при местном введении ПЭГ-гиалуронидазы составило 15 (13; 16), при местном применении 0.9% NaCl в данной группе – также 15 (14; 18) ($p = 0.38$). Количество нейтрофилов при применении ПЭГ-субтилизина составило 1 (1; 2) при местном и 0 (0; 1) при субконъюнктивальном применении, а при применении ПЭГ-гиалуронидазы – 0 (0; 0) как при местном, так и субконъюнктивальном пути введения.

З а к л ю ч е н и е . Введение ПЭГ-гиалуронидазы субконъюнктивально и ПЭГ-субтилизина как местно, так и субконъюнктивально приводит к усиленной миграции иммунокомпетентных клеток в зону химического повреждения роговицы, при этом миграция нейтрофилов незначительна. Она полностью отсутствует при применении ПЭГ-гиалуронидазы субконъюнктивально. Местное применение ПЭГ-гиалуронидазы не вызывает выраженного клеточного ответа иммунокомпетентных клеток в области химической раны роговицы, и эффект применения сравним с применением 0.9% NaCl.

Ключевые слова: пегилированная гиалуронидаза, пегилированный субтилизин, химическая травма глаза, клеточный состав раны.

Образец цитирования: Забанова В.Е., Ершов К.И., Селякова М.С., Леонов Н.П., Байкалов Г.И., Фурсова А.Ж., Надеев А.П., Мадонов П.Г. Клеточный состав экспериментальной химической раны роговицы после воздействия пегилированными ферментами гиалуронидазы и субтилизина // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):89-109. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-89-109

Поступила в редакцию 23.01.2023
Прошла рецензирование 31.01.2023
Принята к публикации 14.02.2023

Автор, ответственный за переписку
Забанова Виктория Евгеньевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: vikazabanova@gmail.com

Received 23.01.2023
Revised 31.01.2023
Accepted 14.02.2023

Corresponding author
Viktoriya E. Zabanova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: vikazabanova@gmail.com

Cellular composition of an experimental chemical injury to the cornea after exposure to PEGylated hyaluronidase and subtilisin enzymes

V.E. Zabanova^{1,2}, K.I. Ershov^{1,2}, M.S. Selyakova¹, N.P. Leonov², G.I. Baykalov^{1,2}, A.Zh. Fursova^{1,2}, A.P. Nadeev¹, P.G. Madonov^{1,2}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Under conditions of chemical damage to the cornea, its cellular structure is significantly disrupted, requiring emergency highly differentiated regeneration without an expressed proliferative component of inflammation and expansion of immunocompetent cells to gain an antimicrobial potential. For the purpose of pharmacological initiation of these processes, the study of the topical administration of anti-inflammatory enzyme preparations, such as subtilisin and hyaluronidase, is pathogenetically justified.

A i m . To study the effect of hyaluronidase and subtilisin, PEGylated (polyethylene glycol – PEG) using the technology of electron beam synthesis on the number of immunocompetent cells in the area of the corneal chemical injury during their subconjunctival and topical administration.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . An experimental study of the effect of PEGylated hyaluronidase and subtilisin enzymes, on the cellular composition of the corneal chemical injury was performed on 28 rabbits. Corneal injury was modeled using the Obenberger alkali burn technique. PEG-subtilisin or PEG-hyaluronidase was applied topically or subconjunctivally into the right eye of the animal, depending on the group, the left eye of the animal was used as a control – it was treated with 0.9% NaCl. After the experiment, enucleation was performed. The biomaterial obtained was used to prepare tissue specimens for morphological examination.

R e s u l t s . The total count of cells in the groups of topical and subconjunctival administration of PEG-subtilisin was 43 (40; 52) and 73 (33; 92), and subconjunctival injection of PEG-hyaluronidase – 46 (37; 61), which was higher than the count of cells when using 0.9% NaCl in these groups ($p < 0.01$) and higher ($p < 0.0001$) cell numbers in the group of topical administration of PEG-hyaluronidase. The total count of cells with topical application of PEG-hyaluronidase was 15 (13; 16), with topical application of 0.9% NaCl of this group – also 15 (14; 18) ($p = 0.38$). The neutrophil count with the use of PEG-subtilisin was 1 (1; 2) with topical and 0 (0; 1) with subconjunctival administration, and with the use of PEG-hyaluronidase – 0 (0; 0) both with topical and subconjunctival administration.

C o n c l u s i o n . The administration of PEG-hyaluronidase subconjunctivally and PEG-subtilisin both topically and subconjunctivally leads to an increased migration of immunocompetent cells to the area of the corneal chemical injury, while the migration of neutrophils is insignificant. It is completely absent when PEG-hyaluronidase is injected subconjunctivally. Topical administration of PEG-hyaluronidase does not induce a pronounced cellular response of immunocompetent cells in the area of the corneal chemical injury, and the effect of the application is comparable to that of 0.9% NaCl.

Keywords: PEGylated hyaluronidase, PEGylated subtilisin, chemical eye injury, cellular composition of a wound.

Citation example: Zabanova V.E., Ershov K.I., Selyakova M.S., Leonov N.P., Baykalov G.I., Fursova A.Zh., Nadeev A.P., Madonov P.G. Cellular composition of an experimental chemical injury of the cornea after exposure to PEGylated hyaluronidase and subtilisin enzymes. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):89-109. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-89-109

ВВЕДЕНИЕ

Роговица – это часть фиброзной оболочки глаза, которая не имеет ни кровеносных, ни лимфатических сосудов и выполняет функцию химического, физического и биологического барьера. Кровеносные сосуды перилимбальной сети, представляющие собой гематоофтальмический барьер, являются своего рода входными и выходными воротами для иммунных клеток. Их мигра-

INTRODUCTION

The cornea is a part of the fibrous membrane of the eye that has neither blood nor lymphatic vessels, and functions as a chemical, physical and biological barrier. The perilimbal network, which is the blood-ocular barrier, is a kind of entrance and exit gates for immune cells. Their migration into the cornea provides antimicrobial protection and anti-inflammatory processes following its damage. According to

ция в роговицу обеспечивает антимикробную защиту и противовоспалительные процессы после ее повреждения. По современным представлениям поверхность роговицы и конъюнктивы связана с лимфоидной тканью (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT). MALT поверхности глаза поддерживает баланс между воспалительной иммунной реакцией на патогенные агенты и толерантностью к непатогенным факторам, предотвращая, таким образом, развитие постоянной воспалительной реакции. Системой MALT опосредуются воспаление глазной поверхности, синдром сухого глаза, аллергические заболевания, травма. Клеточное представительство MALT-системы происходит из костного мозга и тимуса.

Регенерация эпителия роговицы происходит за счет эпителиальных стволовых клеток, которые располагаются в лимбальной нише (палисады Фогта). Регенерации роговицы способствует активный синтез интерлейкинов (IL-6 и IL-10), который осуществляется эпителиальными и иммунными клетками [1]. В экспериментах установлено, что IL-6 усиливает миграцию клеток и заживление ран эпителиальных клеток роговицы кроликов [2–4]. IL-10 подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, интерферона, пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также секрецию активированными моноцитами IL-1-бета, ФНО-альфа (фактора некроза опухоли) и IL-6 [2].

Химическая травма роговицы является одним из самых распространенных повреждений глаза. По своей патофизиологической сущности этот процесс проходит все три стадии воспаления. При этом есть несколько весьма важных особенностей, которые, в отличие от химического повреждения мягких тканей и слизистых, обуславливают высокий риск инвалидизирующих осложнений. При эпителиостромальных повреждениях роговицы цитокины, высвобождаемые из поврежденного эпителия, включая IL-1 и ФНО-альфа, опосредуют гибель кератоцитов через систему лигандов Fas-Fas. Выжившие кератоциты, которые не подверглись апоптозу, модулируются поступающим в строму IL-1 для производства хемокинов, включая моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор (MCAF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), нейтрофильный активирующий пептид (ENA-78) и моноцитарный нейтрофильный хемотаксический фактор (MDNCF). Кератоциты подвергаются митозу через 12–24 ч после травмы с дальнейшей способностью диф-

modern concepts, the surface of the cornea and conjunctiva is bound with lymphoid tissue (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT). Ocular surface MALT maintains a balance between the inflammatory immune response to pathogens and tolerance to non-pathogenic factors, thus preventing the development of a permanent inflammatory response. The MALT system mediates inflammation of the ocular surface, dry eye syndrome, allergic diseases, and trauma. The cell subset of the MALT system originates from the bone marrow and thymus.

Regeneration of the corneal epithelium occurs due to epithelial stem cells which are located in the limbal niche (palisades of Vogt). Corneal regeneration is facilitated by the active expression of interleukins (IL-6 and IL-10), which is carried out by epithelial and immune cells [1]. Experiments have shown that IL-6 enhances cell migration and wound healing of rabbit corneal epithelial cells [2–4]. IL-10 suppresses the production of pro-inflammatory cytokines, interferon, the proliferative response of T cells to antigens and mitogens, as well as the secretion of IL-1 beta, TNF-alpha (tumor necrosis factor) and IL-6 by activated monocytes [2].

Chemical injury of the cornea is one of the most common eye injuries. Pathophysiologically, this process goes through all three stages of inflammation. At the same time, there are several very important features that, in contrast to chemical injury of soft tissues and mucous membranes, determine a high risk of disabling complications. In epithelial-stromal injuries of the cornea, cytokines released from the damaged epithelium, including IL-1 and TNF-alpha, mediate keratocyte apoptosis via the Fas-Fas ligand system. Keratocytes that evaded the apoptosis are modulated by stromal IL-1 to produce chemokines, including monocyte chemotactic and activating factor (MCAF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), neutrophil activating peptide 78 (ENA-78), and monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF). Keratocytes undergo mitosis 12–24 h after injury with a further ability to differentiate into fibroblasts and myofibroblasts and express a less organized collagen-fibrillar structure of the stroma, which contributes to scar formation [5].

Under conditions of chemical damage to the cornea, its cellular structure is significantly disrupted, requiring emergency highly differentiated regeneration without a pronounced proliferative component of inflammation and expansion of immunocompetent cells to gain an antimicrobial potential. For the purpose of pharmacological initiation of these processes, the topical application of enzyme preparations, which are actively used in surgical and thera-

ференцироваться в фибробласты и миофибробласты и экспрессировать менее организованную коллагеново-фибрилярную структуру стромы, что способствует формированию рубца [5].

В условиях химического повреждения роговицы существенно нарушается ее клеточная структура, нуждающаяся в экстренной высокодифференцированной регенерации без выраженного пролиферативного компонента воспаления и экспансии иммунокомпетентных клеток для создания антимикробного потенциала. С целью фармакологической инициации этих процессов весьма перспективно выглядит локальное применение ферментных препаратов, которые активно используются в хирургической и терапевтической практике [6, 7]. Препараты гиалуронидазы и субтилизины являются ферментными лекарственными средствами, которые в настоящий момент не получили широкого применения в лечении заболеваний роговицы. Однако эти ферменты широко используются в урологии, гинекологии, а также в лечении заболеваний легких и печени благодаря своим антипролиферативным и фибринолитическим свойствам. В последние годы появилось много отечественных публикаций о применении нового класса протеолитических ферментных препаратов – субтилизинов [8]. За рубежом статьи о применении субтилизинов появились 18 лет назад [9]. Из всего многообразия протеолитических ферментов субтилизины выделяются двумя основными свойствами: 1) они не обладают сайт-специфичностью по отношению к сочетанию аминокислот в белковой молекуле, которая, в свою очередь, существенно ограничивает возможности применения терапевтического протеолиза; 2) субтилизины преимущественно гидролизуют те белковые молекулы, которые утратили свою нативную глобулу, либо вследствие разрушения четвертичной и третичной структуры и превращения в белковый детрит, либо вследствие полимеризации, как например, фибриноген, превратившийся в фибрин [10].

В настоящее время существует несколько официальных препаратов гиалуронидазы (гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидазы – код фермента (КФ) 3.2.1.35). Широкое распространение получили Лидаза, Лонгидаза, Ронидаза. Данные препараты получают из семенников крупного рогатого скота (тестикулярная гиалуронидаза). Тестикулярная гиалуронидаза является 4-гликаногидролазой, а ее специфические субстраты – гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат,

терапевтическая практика, looks very promising [6, 7]. Hyaluronidase and subtilisin preparations are enzyme drugs that are not currently widely used in the treatment of corneal diseases. However, these enzymes are widely used in urology, gynecology, and in the treatment of lung and liver diseases due to their antiproliferative and fibrinolytic properties. In recent years, many domestic publications have appeared on the use of a new class of proteolytic enzyme preparations, subtilisins [8]. Abroad, the articles on the use of subtilisins appeared 18 years ago [9]. Of the variety of proteolytic enzymes, subtilisins are distinguished by two main properties: 1) they do not have site-specificity for the combination of amino acids in a protein molecule which, in turn, significantly limits the possibilities of using therapeutic proteolysis; 2) subtilisins predominantly hydrolyze those protein molecules that have lost their native globule, either due to the destruction of the quaternary and tertiary structure and transformation into protein detritus or due to polymerization, such as fibrinogen, which has turned into fibrin [10].

Currently, there are several officinal preparations of hyaluronidase (hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase – Enzyme Commission number 3.2.1.35). Lydase, Longidaza, Ronidaza are widely used. These drugs are obtained from the testes of cattle (testicular hyaluronidase). Testicular hyaluronidase is a 4-glycanohydrolase, and its specific substrates are glycosaminoglycans (hyaluronic acid, chondroitin, chondroitin-4-sulfate, chondroitin-6-sulfate), which form the basis of the connective tissue matrix. As a result of depolymerization (breaking the bond between C $\rightarrow$ 1 acetylglucosamine and C $\rightarrow$ 4 glucuronic or iduronic acids), under the influence of hyaluronidase, glycosaminoglycans lose their basic properties: viscosity, the ability to bind water, metal ions, the formation of collagenous proteins into fibers becomes more difficult, the permeability of tissue barriers increases, the movement of fluid in the intercellular space is facilitated, the elasticity of the connective tissue increases. The chemical properties of hyaluronidase are very successfully converted into pharmacological effects and allow us to consider it as a promising pharmaceutical substance for the treatment of traumas and degenerative diseases [11–19].

The pathogenetic rationale for the use of subtilisin in chemical injury of the eye lies in the proteolysis of the cellular and protein detritus of the wound, a kind of general cleaning of the wound bed for subsequent repair of the cellular subset *de novo*. The role of hyaluronidase is the modification of the intercellular matrix for migration and facilitated homing of

хондроитин-6-сульфат), составляющие основу матрикса соединительной ткани. В результате деполимеризации (разрыва связи между C→1 ацетилглюкозамина и C→4 глюкуроновой или идуруновой кислот) под влиянием гиалуронидазы гликозаминогликаны теряют свои основные свойства: вязкость, способность связывать воду, ионы металлов, затрудняется формирование коллагеновых белков в волокна, увеличивается проницаемость тканевых барьеров, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, увеличивается эластичность соединительной ткани. Химические свойства гиалуронидазы весьма успешно конвертируются в фармакологические эффекты и позволяют рассматривать ее в качестве перспективной фармацевтической субстанции для лечения травматических и дегенеративных заболеваний [11–19].

Патогенетическое обоснование применения субтилизина при химической травме глаза заключается в протеолизе клеточно-белкового детрита раны, своего рода генеральной уборке раневого ложа для последующей репарации клеточного массива *de novo*. Роль гиалуронидазы – модификация межклеточного матрикса для миграции и облегченного хоминга клеток-предшественников для восполнения посттравматического тканевого дефекта.

Применение белковых лекарственных препаратов имеет ряд общеизвестных ограничений – низкая системная и тканевая биодоступность, аллергенность, иммуногенность. Эти недостатки успешно устраняются при иммобилизации белковых препаратов на инертных носителях, например, на полиэтиленгликоле (ПЭГ) – пегилировании. Одним из методов пегилирования является электронно-лучевой синтез, когда в потоке ускоренных электронов, образованном импульсным линейным ускорителем, происходит конъюгация белковой молекулы с полимерным носителем [20, 21]. Белковые препараты, подвергшиеся электронно-лучевому пегилированию, сохраняют свою нативную фармакологическую активность, при этом существенно улучшают свои фармакокинетические и токсикологические характеристики.

Субтилизин и гиалуронидаза могут проявлять плюрипотентные эффекты на тканевом уровне, особенно в условиях патологического процесса. Поскольку химическая травма глаза будет инициировать несколько саногенных процессов, представляется необходимым оценить влияние изучаемых ферментов на клеточный состав раны в части представительства основных иммуноком-

progenitor cells to compensate for a post-traumatic tissue defect.

The use of protein drugs has a number of well-known limitations – low systemic and tissue bioavailability, allergenicity, immunogenicity. These shortcomings are successfully eliminated by immobilization of protein preparations on inert carriers, for example, on polyethylene glycol (PEG) – PEGylation. One of the PEGylation methods is electron beam synthesis, when a protein molecule is conjugated with a polymer carrier in a stream of accelerated electrons generated by a pulsed linear accelerator [20, 21]. Protein preparations undergoing electron-beam PEGylation retain their native pharmacological activity, while significantly improving their pharmacokinetic and toxicological characteristics.

Subtilisin and hyaluronidase can exhibit pluripotent effects at the tissue level, especially under pathological conditions. Since chemical injury to the eye will initiate several sanogenic processes, it seems necessary to evaluate the effect of the studied enzymes on the cellular composition of the wound in terms of the pool of the main immunocompetent cells, the local presence of which will determine the final success of damage regeneration.

AIM OF THE RESEARCH

To study the effect of hyaluronidase and subtilisin PEGylated by the electron beam synthesis technology, on the number of immunocompetent cells in the area of the corneal chemical injury with their subconjunctival and topical administration.

MATERIALS AND METHODS

The studied preparations PEG-hyaluronidase and PEG-subtilisin were provided by Siberian Center of Pharmacology and Biotechnology, JSC (Novosibirsk, Russia). Electron beam PEGylation of both enzymes was carried out on polyethylene oxide (Macro-gol-1500) under a beam of accelerated electrons at a dose of 1.5 Mrad, generated by a pulsed linear accelerator ILU-10 (manufactured by the Budker Institute of Nuclear Physics, Novosibirsk). PEG-subtilisin is a light yellow lyophilized powder with an enzymatic activity of 5400 IU per 1 g of dry matter, easily soluble in crystalloid and colloidal solutions. Experimental dose – 300 IU/ml. PEG-hyaluronidase is a light gray lyophilized powder with an enzymatic activity of 2800 IU per 1 g of dry matter, easily soluble in crystalloid and colloidal solutions. Experimental dose – 150 IU/ml.

Laboratory rabbits are a conventional experimental test system for studying the specific activity of ophthalmic drugs. The study was performed with 28

петентных клеток, локальное присутствие которых будет обуславливать конечный успех регенерации повреждения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние гиалуронидазы и субтилизина, пегилированных по технологии электронно-лучевого синтеза, на количество иммунокомпетентных клеток в области химической раны роговицы при их субконъюнктивальном и местном введении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые препараты ПЭГ-гиалуронидаза и ПЭГ-субтилизин предоставлены АО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии» (Новосибирск, Россия). Электронно-лучевое пегилирование обоих ферментов проведено на полиэтиленоксиде (Макрогол-1500) под пучком ускоренных электронов в дозе 1.5 Мрад, создаваемым импульсным линейным ускорителем ИЛУ-10 (производство – Институт ядерной физики имени Г.И. Будкера СО РАН, Новосибирск). ПЭГ-субтилизин представляет собой лиофилизированный порошок светло-желтого цвета с ферментативной активностью 5400 ЕД в 1 г сухого вещества, легко растворяющийся в кристаллоидных и коллоидных растворах. Экспериментальная доза – 300 ЕД/мл. ПЭГ-гиалуронидаза представляет собой лиофилизированный порошок светло-серого цвета с ферментативной активностью 2800 ЕД в 1 г сухого вещества, легко растворяющийся в кристаллоидных и коллоидных растворах). Экспериментальная доза – 150 ЕД/мл.

Лабораторные кролики являются общепринятой экспериментальной тест-системой по изучению специфической активности офтальмологических препаратов. Исследование выполнено на 28 беспородных кроликах массой 3.5–4 кг. Процедура распределения на экспериментальные группы путем чередования 1/1. Схема исследования представлена на рис. 1. В правый глаз животного вводился ПЭГ-субтилизин или ПЭГ-гиалуронидаза в зависимости от группы распределения, левый глаз животного использовался как контроль – в него вводили 0.9% NaCl.

В экспериментальной офтальмологии для исследования химической травмы роговицы используют щелочной ожог по Обенбергеру. Патологические процессы, развивающиеся у кроликов после щелочной травмы роговицы, соответствуют таковым у человека [22]. Эту модель широко применяют во всем мире для изучения репаративных процессов в глазе и разра-

outbred rabbits weighing 3.5–4 kg. Distribution procedure to experimental groups is 1/1 alternation. The scheme of the study is shown in Fig. 1. PEG-subtilisin or PEG-hyaluronidase were applied to the right eye of the animal; the left eye of the animal was used as a control – it was treated with 0.9% NaCl.

In experimental ophthalmology, the Obenberger alkali burn is used to study the chemical injury of the cornea. Pathological processes in rabbits following an alkali injury to the cornea correspond to those in humans [22]. This model is widely used all over the world to study reparative processes in the eye and develop new methods of treatment. In our study, we reproduced this classic technique using an 8 mm filter paper disk impregnated with 2.5% sodium hydroxide (NaOH) solution. After local anesthesia with 0.4% oxybuprocaine, disk with NaOH is applied to the cornea. The exposure time is 5 s, after which the conjunctiva cavity is washed with normal saline (0.9% NaCl). The study drugs were administered depending on the distribution group and the study design 4 hours after the injury: with topical administration, instillations were performed on the surface of the cornea, 0.1 ml 8 times after 15 min; with subconjunctival administration, the injections of 0.1 ml were performed once. Animals were removed from the experiment after 24 hours in accordance with modern methods of euthanasia of laboratory animals (according to Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes, of the European Parliament and the Council of the European Union, of September 22, 2010), followed by enucleation of both eye. Lethal cases were recorded during the experiment. Cases of complete damage to the eye and the absence of the possibility of taking a tissue specimen were also recorded.

In this study, we evaluate the cell landscape taking into account the specific biological activity of each subset of cells. Immunocompetent cell subsets make it possible to assess the course of the inflammatory process and predict the effect of the study drugs on the processes of corneal wound repair. The design of the experiment provided for two routes of administration – instillations on the wound surface and subconjunctival injection. The need for two routes of administration is justified by the following circumstances. To achieve pharmacological efficacy with topical administration, the molecules of the study drugs are not required to overcome the blood-ocular barrier, and this, at the first glance, is a positive aspect. However, it should be taken into account that in this experimental chemical injury the colliquative processes take place in the cornea with a damage to its morphological structure. And this, in

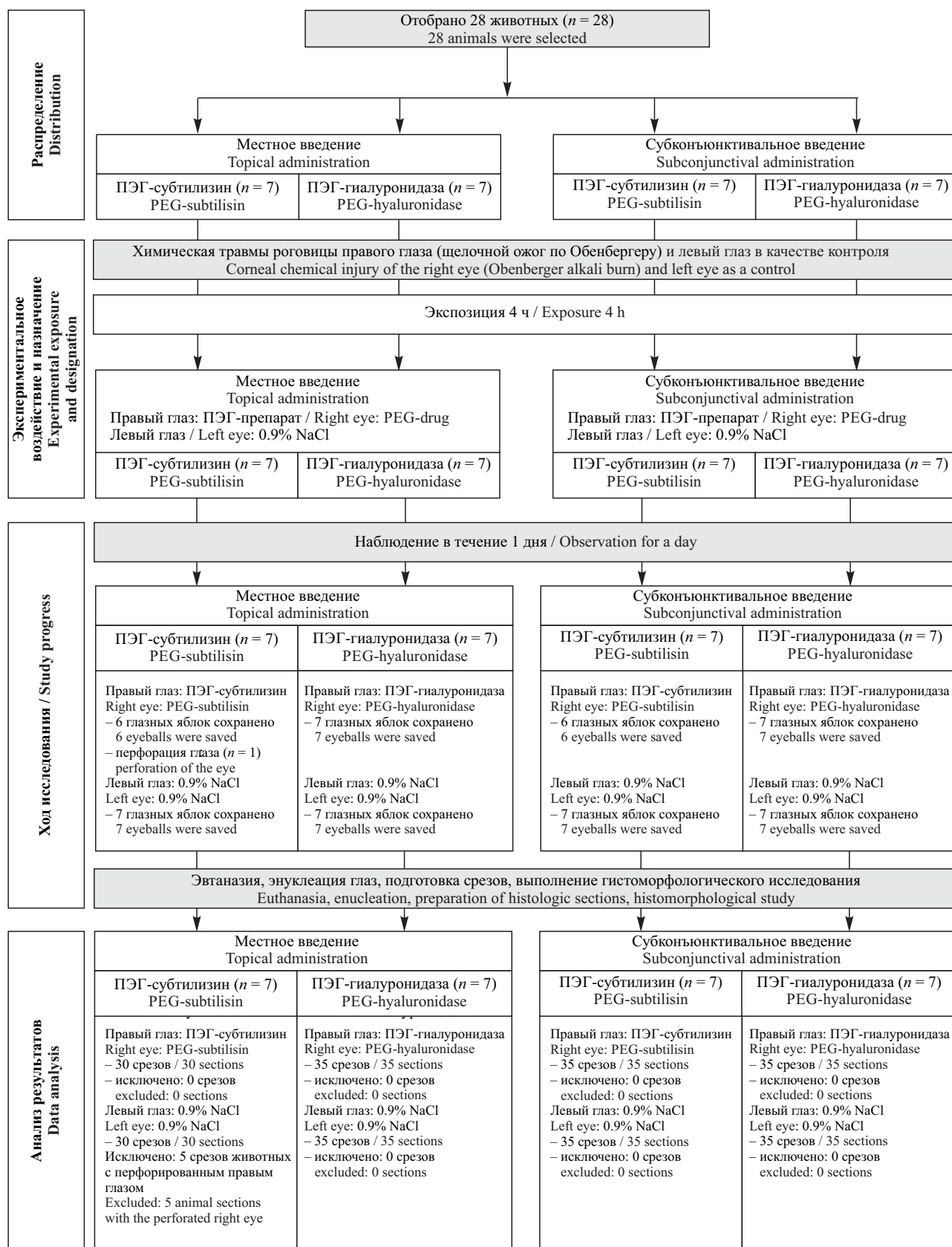


Рис. 1. Экспериментальные группы и схема исследования
Fig. 1. Experimental groups and study design

ботки новых методов лечения. В нашем исследовании мы воспроизвели эту классическую методику, используя диск фильтровальной бумаги диаметром 8 мм, пропитанный 2.5% раствором гидроксид натрия (NaOH). После местной анестезии 0.4% инокаина диск с NaOH посредством аппликации наносится на роговицу. Время экспозиции – 5 с, после чего конъюнктивальная полость промывается физиологическим раствором (0.9% NaCl). Исследуемые препараты вводились в зависимости от группы распределения и дизайна эксперимента через 4 ч после травмы: при местном введении выполнялись инстилляций на поверхность роговицы по 0.1 мл 8-кратно через 15 мин, при субконъюнктивальном – выполнены инъекции по 0.1 мл однократно. Выведение животных из эксперимента осуществлялось через 24 ч в соответствии с современными методами эвтаназии лабораторных животных (согласно Директиве 2010/63/EU по охране животных, используемых в научных целях, Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г.) с последующей энуклеацией обоих глаз. Летальные случаи в ходе эксперимента фиксировались. Случаи полного повреждения глаза и отсутствие возможности выделения макропрепарата учитывались.

В данном исследовании мы проводим детализацию клеточного пейзажа с учетом специфической биологической активности каждой группы клеток. Популяции иммунокомпетентных клеток позволяют оценивать течение воспалительного процесса и прогнозировать воздействие изучаемых препаратов на процессы репарации роговицы. Дизайном эксперимента предусматривалось два пути введения – инстилляций на раневую поверхность и субконъюнктивальное введение. Обоснование необходимости двух способов введения обусловлено следующими обстоятельствами. При местном применении для достижения фармакологической эффективности не требуется преодоления молекулами исследуемых препаратов офтальмогематического барьера, и это, на первый взгляд, является положительным качеством. Однако следует принимать во внимание, что в данной экспериментальной химической ране имеют место быть колликвационные процессы в роговице с нарушением ее морфологической структуры. А это, в свою очередь, затрудняет диффузионные процессы лекарственных препаратов в области поврежденной ткани. Также следует учитывать эффект смывания препаратов. Субконъюнктивальное введение с учетом короткого трафика в область лимба и после-

turn, hinders the diffusion processes of drugs in the damaged tissue. The effect of washing off drugs should also be taken into account. Subconjunctival administration, in the context of a short traffic to the limbus region and subsequent diffusion into the wound from the area of intact cornea, can be considered as a tissue depot of drugs.

The biomaterial obtained was fixed in 10% neutral buffered formalin. Sections up to 5 μm thick were made on a rotary microtome, stained with hematoxylin and eosin according to the conventional method. For the preparation of histological sections, a TP1020 tissue processor (Leica, Germany), an EG1160 histob embedder (Leica, Germany), a RM2235 rotary microtome (Leica, Germany), and an Autostainer XL automated slide stainer (Leica, Germany) were used. A morphometric study was performed using a grid of 121 points with a test area of $5.6 \times 10^5 \mu\text{m}^2$ at 400 magnification. The numerical density (N_v) of inflammatory cell infiltrate and the number of cell types (neutrophils, macrophages, plasma cells, eosinophils) were calculated. Histological sections were studied using a Leica DM2500 microscope equipped with a DFC295 digital color camera (Leica, Germany). For statistical processing, a morphological examination of samples was carried out; in each section, 10 fields of view were analyzed at 400 magnification.

Statistical analysis of the data was carried out using MedCalc v. 11.3.3 (MedCalc Software), STATISTICA 8 (StatSoft, Inc.) and Microsoft Office Excel 2007. The data on the absolute cell count in sections are presented as median and quartiles. Checking the normality of the distribution of variables (the number of cells) was carried out using the Shapiro-Wilk test (for $n < 60$). For normally distributed data, the F-test was used to check the assumption of homogeneity of the variances. The Kruskal-Wallis test was performed for intergroup analysis of quantitative indicators in 3 or more groups, followed by post-hoc comparison using the Dunn test, additionally adjusted using the False Discovery Rate (FDR) calculated by the Benjamini-Hochberg method. To compare the quantitative data of two related (correlated) samples, the Wilcoxon test was used to calculate p . Contingency table analysis was used to compare binary outcomes of eye integrity after chemical injury, treatment, and completion of the follow-up period. For unrelated (non-correlated) outcomes, the Fisher's exact test was used, since the number of outcomes (n) in one of the cells of fourfold contingency table was less than 5. For related (correlated) outcomes, fourfold contingency tables were built for paired proportions, and the McNemar's test was applied with the determination of the mean p value.

дующей диффузии в рану из зоны неповрежденной роговицы может рассматриваться как тканевое депо лекарственных препаратов.

Полученный биоматериал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина. На ротационном микротоме изготавливали срезы толщиной до 5 мкм, окрашивали их гематоксилином и эозином по стандартной методике. В работе для приготовления гистологических препаратов использовали аппарат TP1020 (Leica, Германия), станцию для заливки EG1160 (Leica, Германия), ротационный микротом RM2235 (Leica, Германия), аппарат для окрашивания микропрепаратов Autostainer XL (Leica, Германия). Морфометрическое исследование проводили с помощью сетки из 121 точки тестовой площадью 5.6×10^5 мкм² при увеличении 400. Подсчитывали численную плотность (N_A) клеток воспалительного инфильтрата, количество типов клеток (нейтрофилы, макрофаги, плазмоциты, эозинофилы). Гистологические срезы изучали на световом микроскопе Leica DM2500, оснащенном камерой DFC295 (Leica, Германия). Для статистической обработки проводилось морфологическое изучение препаратов, в каждом срезе было проанализировано по 10 полей зрения при увеличении 400.

Статистический анализ данных проведен с использованием программ MedCalc v. 11.3.3 (MedCalc Software), STATISTICA 8 (StatSoft, Inc.) и Microsoft Office Excel 2007. Данные об абсолютном количестве клеток в срезах представлены как медиана и квартили. Проверка нормальности распределения количественных признаков (количества клеток) проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка (для $n < 60$). Для данных, имеющих нормальное распределение, использовался F-тест для проверки предположения об однородности дисперсий. Выполнен тест Краскала – Уоллиса для межгруппового анализа количественных показателей в 3 и более группах с последующим апостериорным сравнением с помощью теста Данна, дополнительно скорректированного с помощью коэффициента ложных открытий (FDR) Бенджамини – Хохберга. Для сравнения количественных данных двух связанных (коррелирующих) выборок использовали тест Вилкоксона с нормальной аппроксимацией для расчета p . Для сравнения бинарных исходов целостности глазного яблока после химической травмы, применения терапии и завершения периода наблюдения применялся анализ таблиц сопряженности. Для несвязанных (некоррелирующих) исходов использован точный тест Фишера, так как число исходов (n) в одной из ячеек четырехпольной

Statistical hypotheses were considered confirmed at $p < 0.05$, for post-hoc comparisons at $p < 0.0125$.

RESULTS

There were no cases of non-survival to euthanasia. Among the study groups, no effect of the therapy for chemical eye injury on the frequency of corneal perforations was revealed (Fischer's exact test – 1.0). In the topical PEG-subtilisin administration group, the injection of PEG-subtilisin did not increase the incidence of corneal perforations compared with the administration of 0.9% NaCl (McNemar's mean $p = 0.5$).

The total number of cells (Fig. 2) in the groups of topical and subconjunctival administration of PEG-subtilisin was 43 (40; 52) and 73 (33; 92), respectively, and 46 (37; 61) with subconjunctival administration of PEG-hyaluronidase which turned out to be higher than cell numbers with 0.9% NaCl treatment in these groups ($p < 0.01$) and higher ($p < 0.0001$) cell numbers than in the topical PEG-hyaluronidase administration group. The total number of cells in topical administration of PEG-hyaluronidase was 15 (13; 16) versus topical application of 0.9% NaCl – 15 (14; 18) in this group ($p = 0.38$). The number of neutrophils in case of PEG-subtilisin was 1 (1; 2) with topical and 0 (0; 1) with subconjunctival administration, and in case of PEG-hyaluronidase 0 (0; 0) both with topical and subconjunctival route of administration (Table 1).

On Fig. 2 we see an increase in the total count of immunocompetent cells in eye tissues following the topical and subconjunctival administration of PEG-subtilisin and subconjunctival administration of PEG-hyaluronidase compared with 0.9% NaCl ($p < 0.05$) in corneal chemical injury. Topical administration of PEG-hyaluronidase showed no pronounced cellular response to chemical injury to the eye compared with topical and subconjunctival administration of PEG-subtilisin and subconjunctival administration of PEG-hyaluronidase ($p < 0.0001$). With topical administration of PEG-hyaluronidase, the cellular response does not differ in comparison with the control (NaCl 0.9%).

On Fig. 3 we can see the effect of the studied drugs on the lymphocyte count in the eye tissues. PEG-subtilisin instillations did not cause an increase in the number of lymphocytes in the eye tissue (no difference compared to the control group – 0.9% NaCl, $p = 0.3$). Topical administration of PEG-hyaluronidase reduces the response of lymphocytes to chemical injury to the eye compared with the control group – 0.9% NaCl ($p < 0.0001$) and compared with all experimental groups ($p < 0.0001$). With subconjunctival administration of PEG-subtilisin and PEG-

таблицы было меньше 5. Для связанных (коррелирующих) исходов построены четырехпольные таблицы для парных пропорций и применен критерий МакНемара с определением среднего значения p . Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0.05$, для апостериорных сравнений при $p < 0.0125$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Случаев недожития до эвтаназии не зафиксировано. Среди групп исследования не выявлено влияние проводимой терапии при химической травме глаза на частоту перфораций глаза (точный тест Фишера – 1.0). В группе «Местное введение ПЭГ-субтилизина» введение ПЭГ-субтилизина не повлияло на увеличение частоты перфораций глаза по сравнению с введением 0.9% NaCl (среднее p по МакНемару – 0.5).

Общее количество клеток (рис. 2) в группах местного и субконъюнктивального применения ПЭГ-субтилизина составило 43 (40; 52) и 73 (33; 92) соответственно, а субконъюнктивального применения ПЭГ-гиалуронидазы – 46 (37; 61), что оказалось выше количества клеток при применении 0.9% NaCl в этих группах ($p < 0.01$) и выше ($p < 0.0001$) количества клеток в группе местного применения ПЭГ-гиалуронидазы. Общее количество клеток при местном введении ПЭГ-гиалуронидазы составило 15 (13; 16) против местного применения 0.9% NaCl – 15 (14; 18) в данной группе ($p = 0.38$). Количество нейтрофилов при применении ПЭГ-субтилизина составило 1 (1; 2) при местном и 0 (0; 1) при субконъюнктивальном применении, а при применении ПЭГ-гиалуронидазы 0 (0; 0) как при местном, так и субконъюнктивальном пути введения (табл. 1).

На рис. 2 показано увеличение общего количества иммунокомпетентных клеток в тканях глаза после местного и субконъюнктивального применения ПЭГ-субтилизина и субконъюнктивального применения ПЭГ-гиалуронидазы по сравнению с 0.9% NaCl ($p < 0.05$) при химической травме роговицы. При местном введении ПЭГ-гиалуронидазы нет выраженной клеточной реакции в ответ на химическую травму глаза по сравнению с местным и субконъюнктивальным применением ПЭГ-субтилизина и субконъюнктивальным применением ПЭГ-гиалуронидазы ($p < 0.0001$). При местном введении ПЭГ-гиалуронидазы клеточный ответ по сравнению с контролем (NaCl 0.9%) не отличается.

На рис. 3 представлено влияние изучаемых препаратов на содержание лимфоцитов в тканях глаза. Инстилляцией ПЭГ-субтилизина не вызы-

hyaluronidase, the response of lymphocytes was more pronounced compared with topical administration ($p < 0.0001$ and $p < 0.0001$, respectively) and the control ($p < 0.0001$ and $p < 0.0001$, respectively).

As can be seen from Fig. 4, both study drugs increase the plasma cell count ($p = 0.01$ for the group of topical administration of PEG-subtilisin, and $p < 0.0001$ for the rest groups compared with the corresponding control group – 0.9% NaCl). With subconjunctival administration of PEG-subtilisin and PEG-hyaluronidase, a larger plasma cell pool is formed compared with topical administration of the drugs ($p < 0.0001$ and $p < 0.0001$, respectively).

Topical and subconjunctival administration of PEG-subtilisin, as well as subconjunctival administration of PEG-hyaluronidase, causes an expressed migration of eosinophils from blood flow (Fig. 5) compared with control groups ($p = 0.008$ compared with the group of topical administration of PEG-subtilisin and $p < 0.0001$ compared with the corresponding other experimental groups). This effect is most expressed with subconjunctival use of PEG-subtilisin. Topical administration of PEG-hyaluronidase not only does not cause such an effect ($p < 0.0001$ compared with other experimental groups), moreover, the eosinophil count is 2 times less than when using 0.9% NaCl ($p < 0.0001$).

The use of PEG-hyaluronidase and PEG-subtilisin topically and subconjunctivally causes an increase in the macrophage count (Fig. 6) compared with the use of 0.9% NaCl ($p = 0.004$ and $p < 0.0001$, respectively). The greatest manifestation of this effect is observed with the subconjunctival administration of PEG-subtilisin ($p < 0.0001$ compared with topical administration of PEG-subtilisin, and $p = 0.0001$ and $p = 0.005$ compared with topical and subconjunctival administration of PEG-hyaluronidase, respectively). Topical administration of PEG-hyaluronidase does not cause this effect ($p < 0.0001$ compared with other experimental groups and $p = 0.0009$ compared with 0.9% NaCl).

The neutrophil count in the administration of PEG-subtilisin was 1 (1; 2) with topical and 0 (0; 1) with subconjunctival, and with the use of PEG-hyaluronidase 0 (0; 0) both with topical and subconjunctival route of administration (see Table 1). Analysis of these data revealed that PEG-subtilisin instillations lead to a significant increase in the neutrophil count (Fig. 7) compared with the administration of 0.9% NaCl ($p = 0.01$) and topical and subconjunctival administration of PEG-hyaluronidase ($p < 0.0001$ and $p = 0.0007$, respectively). With topical administration of PEG-subtilisin, this effect is more pronounced ($p < 0.0001$ compared with its subconjunc-

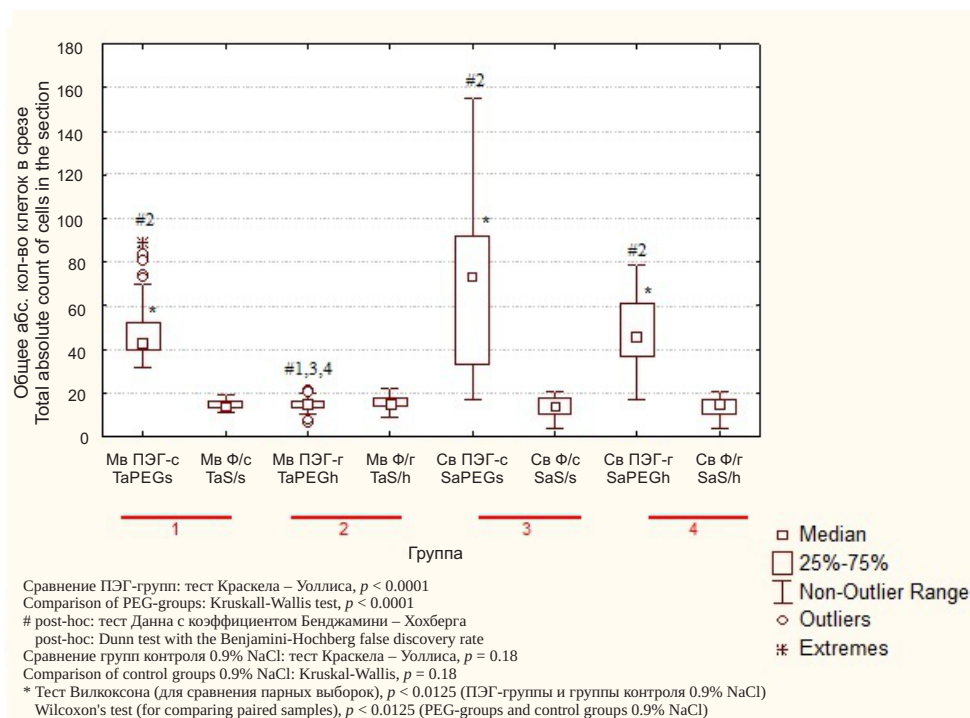


Рис. 2. Общее количество иммунокомпетентных клеток в области химической травмы роговицы после введения изучаемых препаратов (1 – группа «Местное введение ПЭГ-субтилизина»; 2 – группа «Местное введение ПЭГ-гиалуронидазы»; 3 – группа «Субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизина»; 4 – группа «Субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы»; Мв ПЭГ-с – местное введение ПЭГ-субтилизина; Мв Ф/с – местное введение 0.9% NaCl в группе 1; Мв ПЭГ-г – местное введение ПЭГ-гиалуронидазы; Мв Ф/г – местное введение 0.9% NaCl в группе 2; Св ПЭГ-с – субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизина; Св Ф/с – субконъюнктивальное введение 0.9% NaCl в группе 3; Св ПЭГ-г – субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы; Св Ф/г – субконъюнктивальное введение 0.9% NaCl в группе 4)

Fig. 2. The total number of immunocompetent cells in the area of the corneal chemical injury after administration of the study drugs (1 – topical PEG-subtilisin administration group; 2 – topical PEG-hyaluronidase administration group; 3 – subconjunctival PEG-subtilisin administration group; 4 – subconjunctival PEG-hyaluronidase administration group; TaPEGs – topical administration of PEG-subtilisin; TaS/s – topical administration of 0.9% NaCl in group 1; TaPEGh – topical administration of PEG-hyaluronidase; TaS/h – topical administration of 0.9% NaCl in group 2; SaPEGs – subconjunctival administration of PEG-subtilisin; SaS/s – subconjunctival administration of 0.9% NaCl in group 3; SaPEGh – subconjunctival administration of PEG-hyaluronidase; SaS/h – subconjunctival administration of 0.9% NaCl in group 4)

вают роста количества лимфоцитов в ткани глаза (нет отличий по сравнению с контрольной группой – 0.9% NaCl, $p = 0.3$). Местное применение ПЭГ-гиалуронидазы уменьшает лимфоцитарный ответ на химическую травму глаза по сравнению с контрольной группой – 0.9% NaCl ($p < 0.0001$) и по сравнению со всеми экспериментальными группами ($p < 0.0001$). При субконъюнктивальном применении ПЭГ-субтилизина и ПЭГ-гиалуронидазы лимфоцитарный ответ выражен сильнее по сравнению с местным применением ($p < 0.0001$ и $p < 0.0001$ соответственно) и контролем ($p < 0.0001$ и $p < 0.0001$ соответственно).

Как видно из рис. 4, оба изучаемых препарата увеличивают содержание плазмоцитов ($p = 0.01$ для группы «Местное введение ПЭГ-субтилизина» и $p < 0.0001$ для остальных групп по сравнению с соответствующей контрольной группой).

tival injection). The results of the use of PEG-hyaluronidase and 0.9% NaCl are comparable (no differences: $p = 0.22$ for local administration and $p = 0.36$ for subconjunctival one).

DISCUSSION

PEG-subtilisin, regardless of the route of its administration, and PEG-hyaluronidase in subconjunctival injections leads to an increase in the immunocompetent cell count in the area of the corneal chemical injury compared with administration of 0.9% NaCl (see Fig. 2). With PEG-subtilisin instillation and subconjunctival administration of PEG-hyaluronidase, the immunocompetent cell count in the area of the corneal chemical injury increases by 3.5 times, and with subconjunctival administration of PEG-subtilisin, by 5 times (see Fig. 2). Characteristically, subconjunctival administration has a great

Таблица 1. Численная плотность (Na) и клеточный состав химической раны роговицы после введения ПЭГ-субтилизины и ПЭГ-гиалуронидазы, Ме (25 %; 75 %) **Table 1.** Numerical density (Na) and cellular composition of the chemical injury to the cornea following the injection of PEG-subtilisin and PEG-hyaluronidase, Me (25%; 75%)

Группа (количество животных) Group (number of animals)	Терапия (количество срезов) Therapy (number of sections)	Морфологический вид клеток / Morphological type of cells					Общее количество клеток Total number of cells
		лимфоциты lymphocytes	плазмоциты plasma cells	макрофаги macrophages	эозинофилы eosinophils	нейтрофилы neutrophils	
1. Местное введение ПЭГ-субтилизины (n = 7) Topical administration of PEG-subtilisin	Правый глаз (n = 30) ПЭГ-субти- лизин Right eye (n = 30) PEG-subtilisin	6 (5; 7) ^{#2,3,4}	12 (11; 15) [*]	2 (1; 2) ^{#2,3,*}	22.5 (21; 27) ^{#2,4,*}	1 (1; 2) ^{#2,3,4,*}	43 (40; 52) ^{#2,*}
	Левый глаз (n = 30) 0.9% NaCl Left eye (n = 30) 0.9% NaCl	6 (4; 7) ^{†3,4}	5 (4; 7)	1 (1; 1)	3 (1; 3)	0 (0; 0)	14 (13; 16)
	Правый глаз (n = 35) ПЭГ-гиалуро- нидаза Right eye (n = 35) PEG-hyaluronidase	3 (2; 4) ^{#1,3,4,*}	11 (9; 12) ^{#3,4,*}	1 (0; 1) ^{#1,3,4,*}	1 (0; 1) ^{#1,3,4,*}	0 (0; 0) ^{#1,3}	15 (13; 16) ^{#1,3,4}
2. Местное введение ПЭГ-гиалуронидазы (n = 7) Topical administration of PEG-hyaluronidase	Левый глаз (n = 35) 0.9% NaCl Left eye (n = 35) 0.9% NaCl	5 (4; 7) ^{†3,4}	6 (4; 8)	1 (1; 1)	3 (2; 4)	0 (0; 0)	15 (14; 18)
	Правый глаз (n = 35) ПЭГ-субти- лизин Right eye (n = 35) PEG-subtilisin	9 (6; 16) ^{#1,2,*}	17 (8; 29) ^{#2,*}	4 (2; 9) ^{#1,2,4,*}	33 (16; 44) ^{#2,4,*}	0 (0; 1) ^{#1,2,4,*}	73 (33; 92) ^{#2,*}
	Левый глаз (n = 35) 0.9% NaCl Left eye (n = 35) 0.9% NaCl	4 (2; 5) ^{†2}	6 (5; 7)	1 (0; 2)	3 (2; 4)	0 (0; 0)	13.5 (10; 18)
4. Субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалурони- дазы (n = 7) Subconjunctival administra- tion of PEG-hyaluronidase	Правый глаз (n = 35) ПЭГ-гиалу- ронидаза Right eye (n = 35) PEG-hyaluronidase	9 (5.5; 12) ^{#1,2,*}	15.5 (12; 22) ^{#2,*}	2 (1; 3) ^{#2,3,*}	18 (15; 21.5) ^{#1,2,3,*}	0 (0; 0) ^{#1,3;}	46 (37; 61) ^{#2,*}
	Левый глаз (n = 35) 0.9% NaCl Left eye (n = 35) 0.9% NaCl	3.5 (2; 5) ^{†2}	6 (5; 8)	1 (0; 2)	3 (3; 4)	0 (0; 0)	14.5 (10; 17)
	Сравнение влияния ПЭГ-субтилизины и ПЭГ-гиалуронидазы в группах исследования [#] Comparison of the impacts of PEG-subtilisin and PEG-hyaluronidase in study groups [#]	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
Сравнение влияния 0.9% NaCl в группах исследования [†] Comparison of the impacts of 0.9% NaCl in study groups [†]		p < 0.0001	p = 0.96	p = 0.92	p = 0.25	p = 0.79	p = 0.18

[#] † Тест Краскела – Уоллиса; post-hoc: тест Данна с коэффициентом Бенджамини – Хохберга (FDR), p < 0.0125.

* Тест Вилкоксона (для сравнения парных выборок), p < 0.0125.

Wilcoxon's test (to compare paired samples), p < 0.0125.

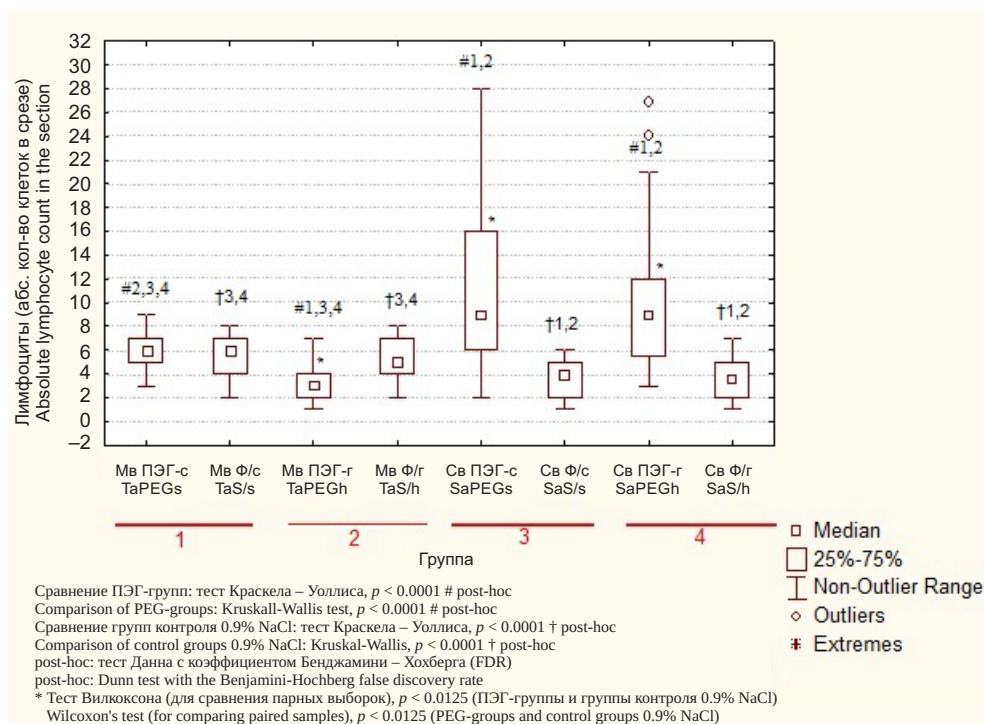


Рис. 3. Количество лимфоцитов в области химической травмы роговицы после введения изучаемых препаратов (1 – группа «Местное введение ПЭГ-субтилизина»; 2 – группа «Местное введение ПЭГ-гиалуронидазы»; 3 – группа «Субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизина»; 4 – группа «Субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы»; Мв ПЭГ-с – местное введение ПЭГ-субтилизина; Мв Ф/с – местное введение 0.9% NaCl в группе 1; Мв ПЭГ-г – местное введение ПЭГ-гиалуронидазы; Мв Ф/г – местное введение 0.9% NaCl в группе 2; Св ПЭГ-с – субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизина; Св Ф/с – субконъюнктивальное введение 0.9% NaCl в группе 3; Св ПЭГ-г – субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы; Св Ф/г – субконъюнктивальное введение 0.9% NaCl в группе 4)

Fig. 3. The lymphocyte count in the area of the corneal chemical injury after administration of the study drugs (1 – topical PEG-subtilisin administration group; 2 – topical PEG-hyaluronidase administration group; 3 – subconjunctival PEG-subtilisin administration group; 4 – subconjunctival PEG-hyaluronidase administration group; TaPEGs – topical administration of PEG-subtilisin; TaS/s – topical administration of 0.9% NaCl in group 1; TaPEGh – topical administration of PEG-hyaluronidase; TaS/h – topical administration of 0.9% NaCl in group 2; SaPEGs – subconjunctival administration of PEG-subtilisin; SaS/s – subconjunctival administration of 0.9% NaCl in group 3; SaPEGh – subconjunctival administration of PEG-hyaluronidase; SaS/h – subconjunctival administration of 0.9% NaCl in group 4)

пой – 0.9% NaCl). При субконъюнктивальном введении ПЭГ-субтилизина и ПЭГ-гиалуронидазы формируется больший пул плазмочитов по сравнению с местным применением препаратов ($p < 0.0001$ и $p < 0.0001$ соответственно).

Местное и субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизина, а также субконъюнктивальное применение ПЭГ-гиалуронидазы вызывает выраженную миграцию эозинофилов из кровотока (рис. 5) по сравнению с контрольными группами ($p = 0.008$ по сравнению с группой «Местное применение ПЭГ-субтилизина» и $p < 0.0001$ по сравнению с соответствующими другими экспериментальными группами). Наиболее выраженное проявление данного эффекта отмечается при субконъюнктивальном применении ПЭГ-субтилизина. Местное применение ПЭГ-гиалу-

stimulating effect on cell migration to the wound. The route of 0.9% NaCl administration has virtually no influence on cell migration. Thus, subconjunctival administration of the study drugs provides a tissue depot with a prolonged pharmacological effect.

When instilled on the wound surface, the study drugs virtually do not increase the lymphocyte count compared to the control, and subconjunctival administration of both enzymes increases their count by more than 2 times (see Fig. 3). At the same time, there is no difference between the drugs in terms of the effect on lymphocyte count. The fact of accumulation of lymphocytes is of positive importance, since these cells of the MALT system are endowed with immune memory without marked effects of alteration on tissues. Their presence in the area of tissue degeneration will provide antimi-

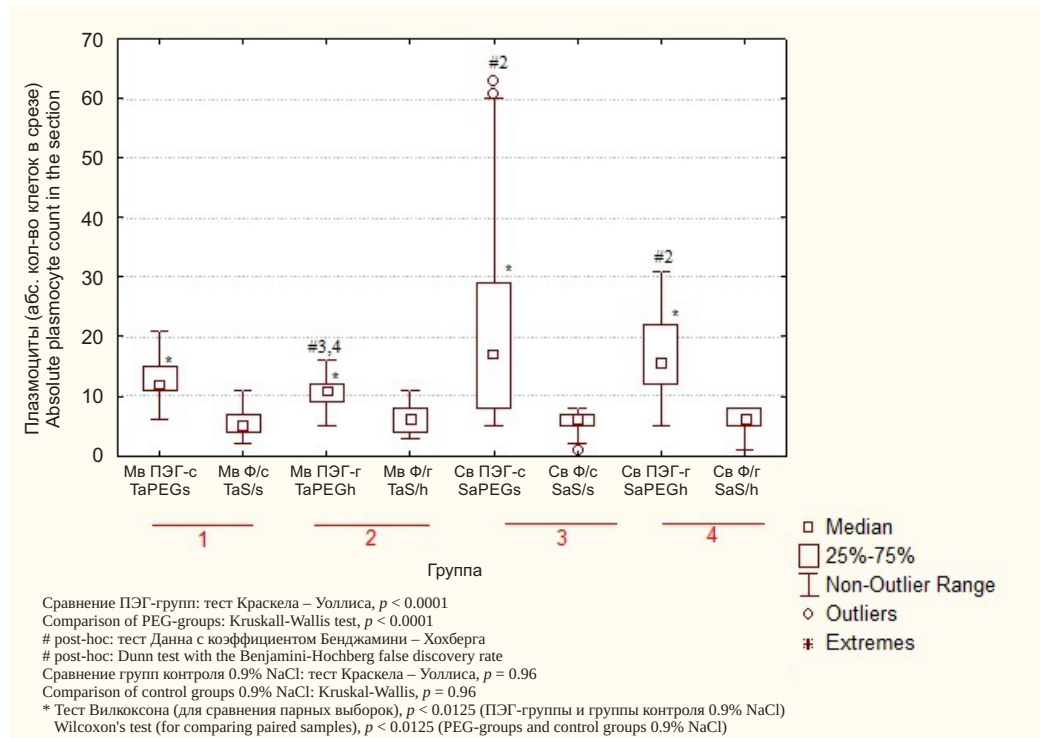


Рис. 4. Количество плазмацинтов в области химической травмы роговицы после введения изучаемых препаратов (1 – группа «Местное введение ПЭГ-субтилизина»; 2 – группа «Местное введение ПЭГ-гиалуронидазы»; 3 – группа «Субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизина»; 4 – группа «Субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы»; Мв ПЭГ-с – местное введение ПЭГ-субтилизина; Мв Ф/с – местное введение 0.9% NaCl в группе 1; Мв ПЭГ-г – местное введение ПЭГ-гиалуронидазы; Мв Ф/г – местное введение 0.9% NaCl в группе 2; Св ПЭГ-с – субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизина; Св Ф/с – субконъюнктивальное введение 0.9% NaCl в группе 3; Св ПЭГ-г – субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы; Св Ф/г – субконъюнктивальное введение 0.9% NaCl в группе 4)

Fig. 4. The plasma cell count in the area of the corneal chemical injury after administration of the study drugs (1 – topical PEG-subtilisin administration group; 2 – topical PEG-hyaluronidase administration group; 3 – subconjunctival PEG-subtilisin administration group; 4 – subconjunctival PEG-hyaluronidase administration group; TaPEGs – topical administration of PEG-subtilisin; TaS/s – topical administration of 0.9% NaCl in group 1; TaPEGh – topical administration of PEG-hyaluronidase; TaS/h – topical administration of 0.9% NaCl in group 2; SaPEGs – subconjunctival administration of PEG-subtilisin; SaS/s – subconjunctival administration of 0.9% NaCl in group 3; SaPEGh – subconjunctival administration of PEG-hyaluronidase; SaS/h – subconjunctival administration of 0.9% NaCl in group 4)

ронидазы не только не вызывает такого эффекта ($p < 0.0001$ по сравнению с другими экспериментальными группами), более того, количество эозинофилов в 2 раза меньше, чем при применении 0.9% NaCl ($p < 0.0001$).

Применение ПЭГ-гиалуронидазы субконъюнктивально и ПЭГ-субтилизина субконъюнктивально вызывает увеличение количества макрофагов (рис. 6) по сравнению с применением 0.9% NaCl ($p = 0.004$ и $p < 0.0001$ соответственно). Наибольшее проявление данного эффекта наблюдается при субконъюнктивальном введении ПЭГ-субтилизина ($p < 0.0001$ по сравнению с местным применением ПЭГ-субтилизина и $p = 0.0001$ и $p = 0.005$ по сравнению с местным и субконъюнктивальным применением ПЭГ-гиалуронидазы соответственно). Местное применение

crobial and anti-inflammatory effects which ultimately will not hinder the regeneration of the injured cornea.

Regardless of the administration route of both drugs, they increase the plasma cell count 2–3 times compared to 0.9% NaCl (see Fig. 4). An increase in plasma cell count can provide local implementation of acquired immunity which should also be regarded as a positive effect.

Both routes of administration of PEG-subtilisin lead to marked eosinophilia. PEG-hyaluronidase increases the eosinophil count only when administered subconjunctivally (see Fig. 5). It is likely that the presence of a drug with large molecules leads to a rapid migration of eosinophils from blood vessels. This is quite alarming for subtilisin, since eosinophils are capable of extracellular cytolysis and stimu-

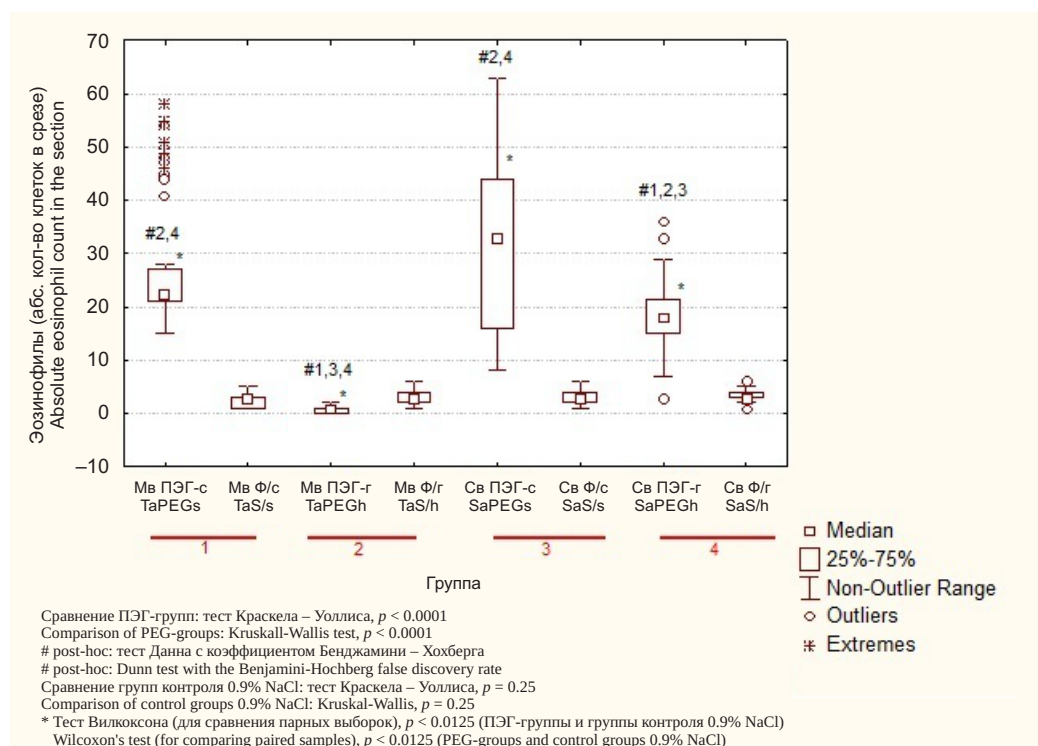


Рис. 5. Количество эозинофилов в области химической травмы роговицы после введения изучаемых препаратов (1 – группа «Местное введение ПЭГ-субтилизина»; 2 – группа «Местное введение ПЭГ-гиалуронидазы»; 3 – группа «Субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизина»; 4 – группа «Субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы»; Мв ПЭГ-с – местное введение ПЭГ-субтилизина; Мв Ф/с – местное введение 0.9% NaCl в группе 1; Мв ПЭГ-г – местное введение ПЭГ-гиалуронидазы; Мв Ф/г – местное введение 0.9% NaCl в группе 2; Св ПЭГ-с – субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизина; Св Ф/с – субконъюнктивальное введение 0.9% NaCl в группе 3; Св ПЭГ-г – субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы; Св Ф/г – субконъюнктивальное введение 0.9% NaCl в группе 4)

Fig. 5. The eosinophil count in the area of the corneal chemical injury after administration of the study drugs (1 – topical PEG-subtilisin administration group; 2 – topical PEG-hyaluronidase administration group; 3 – subconjunctival PEG-subtilisin administration group; 4 – subconjunctival PEG-hyaluronidase administration group; TaPEGs – topical administration of PEG-subtilisin; TaS/s – topical administration of 0.9% NaCl in group 1; TaPEGh – topical administration of PEG-hyaluronidase; TaS/h – topical administration of 0.9% NaCl in group 2; SaPEGs – subconjunctival administration of PEG-subtilisin; SaS/s – subconjunctival administration of 0.9% NaCl in group 3; SaPEGh – subconjunctival administration of PEG-hyaluronidase; SaS/h – subconjunctival administration of 0.9% NaCl in group 4)

ние ПЭГ-гиалуронидазы не вызывает данного эффекта ($p < 0.0001$ по сравнению с другими экспериментальными группами и $p = 0.0009$ по сравнению с 0.9% NaCl).

Количество нейтрофилов при применении ПЭГ-субтилизина составило 1 (1; 2) при местном и 0 (0; 1) при субконъюнктивальном применении, а при применении ПЭГ-гиалуронидазы 0 (0; 0) как при местном, так и субконъюнктивальном пути введения (см. табл. 1). Анализ этих данных выявил, что инстилляцией ПЭГ-субтилизина приводят к достоверному увеличению числа нейтрофилов (рис. 7) по сравнению с введением 0.9% NaCl ($p = 0.01$) и местным и субконъюнктивальным введением ПЭГ-гиалуронидазы ($p < 0.0001$ и $p = 0.0007$ соответственно). При местном применении ПЭГ-субтилизина данный эффект проявля-

ние фибробластов. From this point of view, the administration of PEG-hyaluronidase can be considered safe only in the form of instillations.

A marked effect of macrophage accumulation is observed only with subconjunctival administration of PEG-subtilisin (see Fig. 6). The migration of macrophages to the area of damage is aimed at primary phagocytosis, local production of nitric oxide from arginine, and enhancement of endothelial repair and angiogenesis. From this position, the effect of subconjunctival administration of PEG-subtilisin can be considered positive.

The use of PEG-hyaluronidase does not affect the migration of neutrophils when administered topically. PEG-subtilisin slightly increases the migration of neutrophils (see Fig. 7). Neutrophils are able to realize oxidative stress/respiratory burst with the release of a

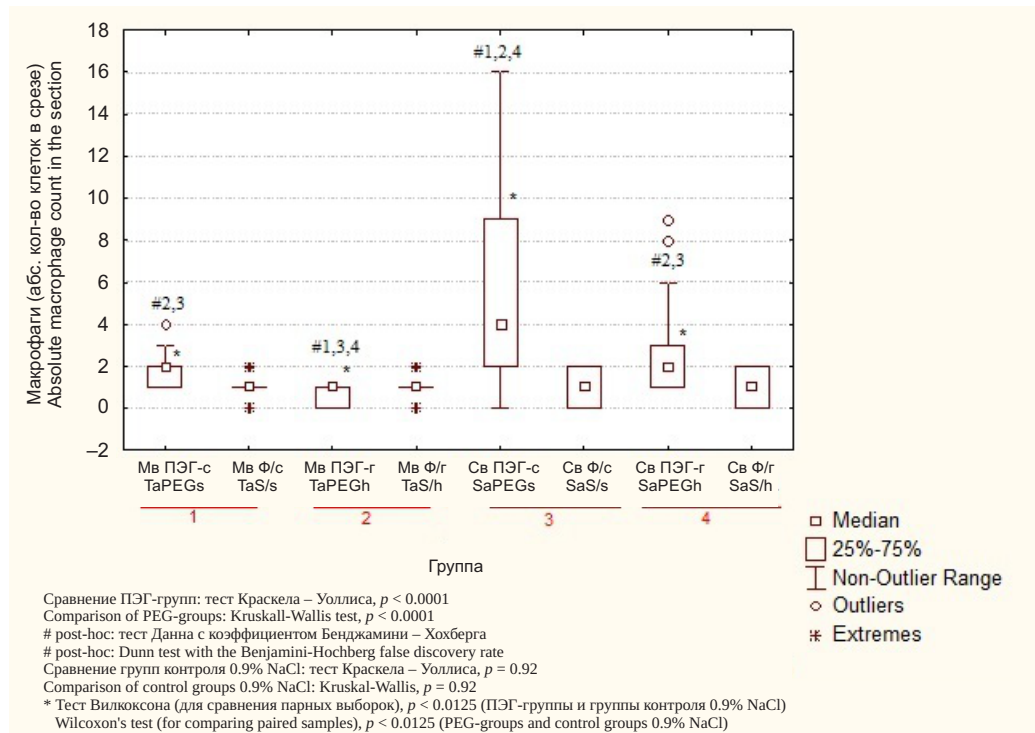


Рис. 6. Количество макрофагов в области химической травмы роговицы после введения изучаемых препаратов (1 – группа «Местное введение ПЭГ-субтилизины»; 2 – группа «Местное введение ПЭГ-гиалуронидазы»; 3 – группа «Субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизины»; 4 – группа «Субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы»; Мв ПЭГ-с – местное введение ПЭГ-субтилизины; Мв Ф/с – местное введение 0.9% NaCl в группе 1; Мв ПЭГ-г – местное введение ПЭГ-гиалуронидазы; Мв Ф/г – местное введение 0.9% NaCl в группе 2; Св ПЭГ-с – субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизины; Св Ф/с – субконъюнктивальное введение 0.9% NaCl в группе 3; Св ПЭГ-г – субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы; Св Ф/г – субконъюнктивальное введение 0.9% NaCl в группе 4)

Fig. 6. The macrophage count in the area of the corneal chemical injury after administration of the study drugs (1 – topical PEG-subtilisin administration group; 2 – topical PEG-hyaluronidase administration group; 3 – subconjunctival PEG-subtilisin administration group; 4 – subconjunctival PEG-hyaluronidase administration group; TaPEGs – topical administration of PEG-subtilisin; TaS/s – topical administration of 0.9% NaCl in group 1; TaPEGh – topical administration of PEG-hyaluronidase; TaS/h – topical administration of 0.9% NaCl in group 2; SaPEGs – subconjunctival administration of PEG-subtilisin; SaS/s – subconjunctival administration of 0.9% NaCl in group 3; SaPEGh – subconjunctival administration of PEG-hyaluronidase; SaS/h – subconjunctival administration of 0.9% NaCl in group 4)

ется сильнее ($p < 0.0001$ по сравнению с субконъюнктивальным его введением). Результаты введения ПЭГ-гиалуронидазы и 0.9% NaCl сопоставимы (нет отличий: $p = 0.22$ для местного применения и $p = 0.36$ для субконъюнктивального).

ОБСУЖДЕНИЕ

Присутствие ПЭГ-субтилизины независимо от пути его введения и ПЭГ-гиалуронидазы при субконъюнктивальном пути введения приводит к увеличению числа иммунокомпетентных клеток в области химической раны роговицы по сравнению с введением 0.9% NaCl (см. рис. 2). При инстиляции ПЭГ-субтилизины и субконъюнктивальном применении ПЭГ-гиалуронидазы количество иммунокомпетентных клеток в области химической раны роговицы увеличивается в

large amount of reactive oxygen species, and also have significant phagocytosis potential. Their presence in a corneal wound may have an adverse after-effect due to alteration of intact cells of the wound. Arguing from the standpoint of the effect of cytotoxicity on the cell subpopulation of the wound, the absence of the effect of enhancing neutrophil migration by the studied preparations, should be considered as a positive phenomenon, especially for PEG-hyaluronidase.

CONCLUSION

Administration of PEG-hyaluronidase subconjunctivally and PEG-subtilisin both topically and subconjunctivally leads to increased migration of immunocompetent cells to the area of the corneal chemical injury, while the neutrophil migration is insignificant. It is completely absent when PEG-hyal-

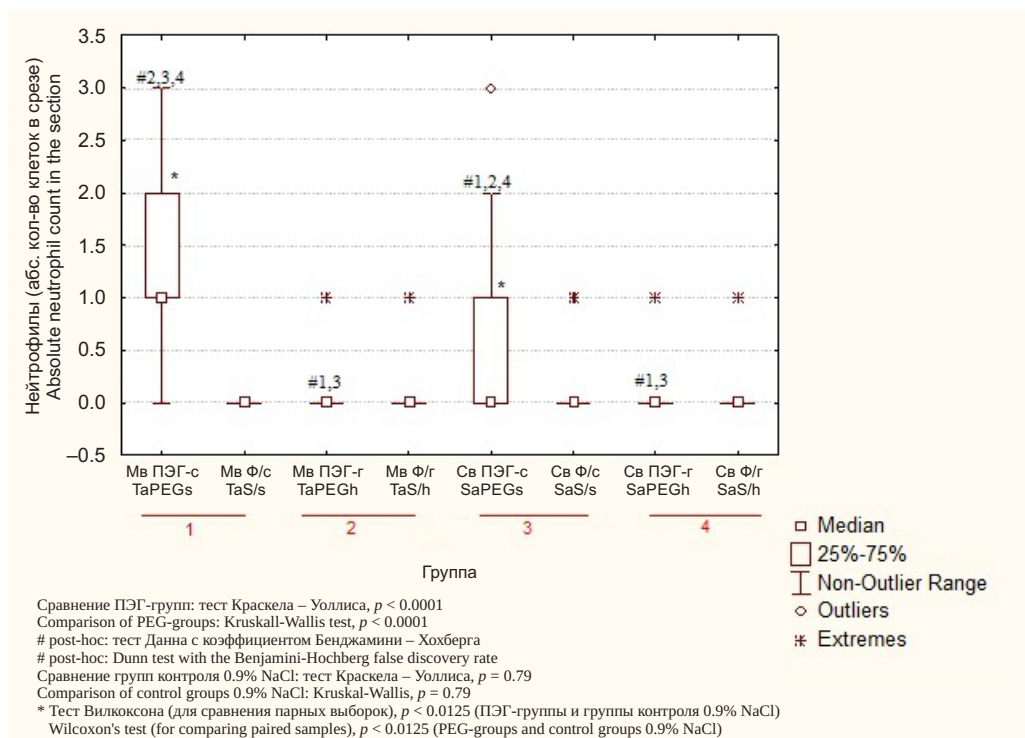


Рис. 7. Количество нейтрофилов в области химической травмы роговицы после введения изучаемых препаратов (1 – группа «Местное введение ПЭГ-субтилизина»; 2 – группа «Местное введение ПЭГ-гиалуронидазы»; 3 – группа «Субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизина»; 4 – группа «Субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы»; Мв ПЭГ-с – местное введение ПЭГ-субтилизина; Мв Ф/с – местное введение 0.9% NaCl в группе 1; Мв ПЭГ-г – местное введение ПЭГ-гиалуронидазы; Мв Ф/г – местное введение 0.9% NaCl в группе 2; Св ПЭГ-с – субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизина; Св Ф/с – субконъюнктивальное введение 0.9% NaCl в группе 3; Св ПЭГ-г – субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы; Св Ф/г – субконъюнктивальное введение 0.9% NaCl в группе 4)

Fig. 7. The neutrophil count in the area of the corneal chemical injury after administration of the study drugs (1 – topical PEG-subtilisin administration group; 2 – topical PEG-hyaluronidase administration group; 3 – subconjunctival PEG-subtilisin administration group; 4 – subconjunctival PEG-hyaluronidase administration group; TaPEGs – topical administration of PEG-subtilisin; TaS/s – topical administration of 0.9% NaCl in group 1; TaPEGh – topical administration of PEG-hyaluronidase; TaS/h – topical administration of 0.9% NaCl in group 2; SaPEGs – subconjunctival administration of PEG-subtilisin; SaS/s – subconjunctival administration of 0.9% NaCl in group 3; SaPEGh – subconjunctival administration of PEG-hyaluronidase; SaS/h – subconjunctival administration of 0.9% NaCl in group 4)

3.5 раза, а при субконъюнктивальном введении ПЭГ-субтилизина – в 5 раз (см. рис. 2). Характерно, что субконъюнктивальное введение обладает большим стимулирующим влиянием на миграцию клеток в область раны. На эффект миграции клеток путь введения 0.9% NaCl практически не оказывает влияния. Таким образом, субконъюнктивальное введение исследуемых препаратов обеспечивает тканевое депо с пролонгированным фармакологическим воздействием.

При инстиляции на поверхность раны исследуемые препараты практически не увеличивают количество лимфоцитов по сравнению с контролем, а субконъюнктивальное введение обоих ферментов увеличивает их количество более чем в 2 раза (см. рис. 3). При этом по влиянию на число лимфоцитов между препаратами разницы нет.

uronidase is used subconjunctivally which characterizes this therapy regimen as safer and more effective in chemical injury of the cornea due to the absence of intact cell alteration.

Topical administration of PEG-hyaluronidase does not cause an expressed cellular response of immunocompetent cells in the area of the chemical injury of the cornea, and the effect is comparable to the use of 0.9% NaCl which differs from the effect of PEG-subtilisin and PEG-hyaluronidase administered subconjunctivally. The absence of its pharmacological effect when applied topically characterizes the safety profile of PEG-hyaluronidase for this route of administration.

The use of PEG-subtilisin subconjunctivally causes a pronounced response of immunocompetent cells which may be unsafe given the proteolytic effect of the drug.

Факт накопления лимфоцитов имеет позитивное значение, поскольку эти клетки MALT-системы наделены иммунной памятью без выраженных эффектов альтерации на ткани. Их присутствие в зоне тканевой дегенерации будет обеспечивать антимикробное и противовоспалительное действие, что в итоге не будет сдерживать процессы регенерации поврежденной роговицы.

Независимо от пути введения обоих препаратов они в 2–3 раза увеличивают содержание плазмочитов по сравнению 0.9% NaCl (см. рис. 4). Рост количества плазмочитов может обеспечивать локальную реализацию приобретенного иммунитета, что также следует расценивать как положительный факт.

Оба пути введения ПЭГ-субтилизина приводят к выраженной эозинофилии. ПЭГ-гиалуронидаза увеличивает содержание эозинофилов только при субконъюнктивальном введении (см. рис. 5). Вероятно, факт присутствия крупномолекулярного препарата приводит к быстрой миграции эозинофилов из кровеносных сосудов. Это достаточно тревожно выглядит в отношении субтилизина, поскольку эозинофилы способны к внеклеточному цитолизу и стимуляции фибробластов. С этой точки зрения и введение ПЭГ-гиалуронидазы можно считать безопасным только в виде инстилляций.

Выраженный эффект накопления макрофагов отмечается только при субконъюнктивальном введении ПЭГ-субтилизина (см. рис. 6). Миграция макрофагов в зону повреждения имеет цель осуществить первичный фагоцитоз, местную продукцию оксида азота из аргинина, усилить репарацию эндотелия и ангиогенез. С этой позиции эффект субконъюнктивального введения ПЭГ-субтилизина можно считать положительным.

Применение ПЭГ-гиалуронидазы не оказывают влияния на миграцию нейтрофилов при местном введении. ПЭГ-субтилизин незначительно увеличивает миграцию нейтрофилов (см. рис. 7). Нейтрофилы способны реализовывать оксидантный стресс/респираторный взрыв с выходом большого количества активных форм кислорода, а также обладают выраженным фагоцитозом. Их присутствие в ране роговицы может иметь неблагоприятное последствие из-за альтерации неповрежденных клеток раны. Рассуждая с позиции влияния цитотоксичности на клеточный массив раны, отсутствие воздействия исследуемых препаратов на усиление миграции нейтрофилов следует считать положительным эффектом, особенно в отношении ПЭГ-гиалуронидазы.

Author contribution to the writing of the paper (performing of experimental work – V.E. Zabanova, K.I. Ershov, G.I. Baikarov; writing the paper – P.G. Madonov; editing the paper – A.Zh. Fursova, A.P. Nadeev, P.G. Madonov; development of the study design – P.G. Madonov, N.P. Leonov; statistical data analysis, paper design – V.E. Zabanova, G.I. Baikarov).

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение ПЭГ-гиалуронидазы субконъюнктивально и ПЭГ-субтилизина как местно, так и субконъюнктивально приводит к усиленной миграции иммунокомпетентных клеток в зону химического повреждения роговицы, при этом миграция нейтрофилов незначительна. Она полностью отсутствует при применении ПЭГ-гиалуронидазы субконъюнктивально, что характеризует данную схему терапии как более безопасную и эффективную при химической травме роговицы из-за отсутствия альтерации неповрежденных клеток.

Местное применение ПЭГ-гиалуронидазы не вызывает выраженного клеточного ответа иммунокомпетентных клеток в области химической раны роговицы, а эффект сравним с применением 0.9% NaCl, что отличается от эффекта ПЭГ-субтилизина и ПЭГ-гиалуронидазы, введенных субконъюнктивально. Отсутствие ее фармакологического эффекта при местном применении характеризует профиль безопасности ПЭГ-гиалуронидазы при данном типе введения.

Применение ПЭГ-субтилизина при субконъюнктивальном пути введения вызывает выраженный ответ иммунокомпетентных клеток, что может быть небезопасно, учитывая протеолитическое действие препарата.

Вклад в написание статьи (проведение экспериментальных работ – В.Е. Забанова, К.И. Ершов, Г.И. Байкалов; написание статьи – П.Г. Мадонов; редактирование статьи – А.Ж. Фурсова, А.П. Надеев, П.Г. Мадонов; разработка дизайна исследования – П.Г. Мадонов, Н.П. Леонов; статистический анализ данных, оформление статьи – В.Е. Забанова, Г.И. Байкалов).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen C.C., Manning A.M. TGF-beta 1, IL-10 and IL-4 differentially modulate the cytokine-induced expression of IL-6 and IL-8 in human endothelial cells // *Cytokine*. 1996;8(1):58–65. DOI: 10.1006/cyto.1995.0008.
2. Nakamura M., Nishida T. Differential effects of epidermal growth factor and interleukin 6 on corneal epithelial cells and vascular endothelial cells // *Cornea*. 1999;18(4):452–458. DOI: 10.1097/00003226-199907000-00011.
3. Ebihara N., Matsuda A., Nakamura S., Matsuda H., Murakami A. Role of the IL-6 classic- and trans-signaling pathways in corneal sterile inflammation and wound healing // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011;52(12):8549–8557. DOI: 10.1167/iov.11-7956.
4. Hafezi F., Gatziofufas Z., Angunawela R., Ittner L.M. Absence of IL-6 prevents corneal wound healing after deep excimer laser ablation in vivo // *Eye (Lond)*. 2018;32(1):156–157. DOI: 10.1038/eye.2017.238.
5. Wilson S.E. Corneal wound healing // *Exp. Eye Res*. 2020;197:108089. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108089.
6. Бубнова Н.А., Стернин Ю.И. Системная энзимотерапия в хирургической практике: учеб. пособие для врачей. СПб.: ИнформМед, 2011. 44 с.
7. Лысикова М., Вальд М., Масиновский З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // *Цитокины и воспаление*. 2004;3(3):48–53.
8. Мадонов П.Г., Мишенина С.В., Киншт Д.Н., Кикхтенко Н.В. Химические и фармакологические свойства субтилизинов // *Сиб. науч. мед. журн*. 2016;36(3):13–22.
9. Omura K., Hitosugi M., Zhu X. et al. A newly derived protein from *Bacillus subtilis natto* with both anti-thrombotic and fibrinolytic effects // *J. Pharmacol. Sci*. 2005;99(3):247–251. DOI: 10.1254/jphs.fp0050408.
10. Мадонов П.Г., Мишенина С.В., Киншт Д.Н., Кикхтенко Н.В. Таргетная фармакодинамика субтилизинов // *Сиб. науч. мед. журн*. 2016;36(4):15–24.
11. Дыгай А.М., Першина О.В., Крупин В.А. и др. Изучение антифибротической активности модифицированной и нативной гиалуронидазы при пневмофиброзе // *Сиб. науч. мед. журн*. 2017;37(4):5–10.
12. Ермолаева Л.А., Фомина Т.И., Дубская Т.Ю. и др. Исследование безопасности и оценка местнораздражающего действия фармакологической субстанции на основе полксамер-гиалуронат-эндо-В-Н-ацетилгексозаминидазы при ее многократном эндотрахеальном введении // *Современная лекарственная токсикология: фундаментальные и прикладные аспекты: материалы II Всерос. науч. конф (Томск, 13–15 июня 2017 г.) / под ред. акад. РАН А.М. Дыгая. – Томск: Печатная мануфактура, 2017. С. 11.*
13. Скурихин Е.Г., Першина О.В., Крупин В.А. и др. Эффекты и механизм действия пегилированной гиалуронидазы у мышей C57BL/6 в условиях блеомицин-индуцированного фиброза легких // *Патогенез*. 2015;13(3):56–64.
14. Skurikhin E.G., Pershina O.V., Reztsova A.M. et al. Modulation of bleomycin-induced lung fibrosis by pegylated hyaluronidase and dopamine receptor

REFERENCES

1. Chen C.C., Manning A.M. TGF-beta 1, IL-10 and IL-4 differentially modulate the cytokine-induced expression of IL-6 and IL-8 in human endothelial cells. *Cytokine*. 1996;8(1):58–65. DOI: 10.1006/cyto.1995.0008.
2. Nakamura M., Nishida T. Differential effects of epidermal growth factor and interleukin 6 on corneal epithelial cells and vascular endothelial cells. *Cornea*. 1999;18(4):452–458. DOI: 10.1097/00003226-199907000-00011.
3. Ebihara N., Matsuda A., Nakamura S., Matsuda H., Murakami A. Role of the IL-6 classic- and trans-signaling pathways in corneal sterile inflammation and wound healing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011;52(12):8549–8557. DOI: 10.1167/iov.11-7956.
4. Hafezi F., Gatziofufas Z., Angunawela R., Ittner L.M. Absence of IL-6 prevents corneal wound healing after deep excimer laser ablation in vivo. *Eye (Lond)*. 2018;32(1):156–157. DOI: 10.1038/eye.2017.238.
5. Wilson S.E. Corneal wound healing. *Exp. Eye Res*. 2020;197:108089. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108089.
6. Bubnova N.A., Sternin Yu.I. (2011). *Systemic Enzyme Therapy in Surgical Practice: Manual for Doctors*. Saint Petersburg. 44 p. (In Russ.)
7. Lysikova M., Wald M., Masinovsky Z. The mechanisms of the inflammatory response and the impact on them using proteolytic enzymes. *Cytokines and Inflammation*. 2004;3(3):48–53. (In Russ.)
8. Madonov P.G., Mishenina S.V., Kinsht D.N., Kikhtenko N.V. Chemical and pharmacological properties of subtilisins. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2016;36(3):13–22. (In Russ.)
9. Omura K., Hitosugi M., Zhu X. et al. A newly derived protein from *Bacillus subtilis natto* with both anti-thrombotic and fibrinolytic effects. *J. Pharmacol. Sci*. 2005;99(3):247–251. DOI: 10.1254/jphs.fp0050408.
10. Madonov P.G., Mishenina S.V., Kinsht D.N., Kikhtenko N.V. Targeted pharmacodynamic of subtilisins. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2016;36(4):15–24. (In Russ.)
11. Dygay A.M., Pershina O.V., Krupin V.A. et al. Study of antifibrotic activity of modified and native hyaluronidase at pulmonary fibrosis. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2017;37(4):5–10. (In Russ.)
12. Ermolaeva L.A., Fomina T.I., Dubskaya T.Yu. et al. (2017). Safety study and assessment of the local irritation effect of a pharmacological substance based on poloxamer-hyaluronate-endo-B-N-acetylhexosaminidase with multiple endotracheal administration. In *Current Drug Toxicology: Essential and Practical Aspects*. Proceedings of the 2nd All Russian Scientific Conference (Tomsk, 13–15 June 2017) / ed. A.M. Dygay. Tomsk. P. 11. (In Russ.)
13. Skurikhin E.G., Pershina O.V., Krupin V.A. et al. Effects and mechanism of pegylated hyaluronidase in C57BL/6 mice under bleomycin induced pulmonary fibrosis. *Pathogenesis*. 2015;13(3):56–64. (In Russ.)
14. Skurikhin E.G., Pershina O.V., Reztsova A.M. et al. Modulation of bleomycin-induced lung fibrosis by pegylated hyaluronidase and dopamine receptor antagonist in mice. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125065. DOI: 10.1371/journal.pone.0125065.

- antagonist in mice // PLoS One. 2015;10(4):e0125065. DOI: 10.1371/journal.pone.0125065.
15. Dygai A.M., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V. et al. Specific activity of electron-beam synthesis immobilized hyaluronidase on G-CSF induced mobilization of bone marrow progenitor cells // Stem Cell Rev. Rep. 2013;9(2):140-147. DOI: 10.1007/s12015-012-9423-2.
 16. Mccann M. Intravenous hyaluronidase for visual loss secondary to filler injection: a novel therapeutic approach // J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2019;12(12):25-27.
 17. Pereira P.A.T., Bitencourt C.S., Reis M.B. et al. Immunomodulatory activity of hyaluronidase is associated with metabolic adaptations during acute inflammation // Inflamm. Res. 2020;69(1):105-113. DOI: 10.1007/s00011-019-01297-x.
 18. Kalandar A., Williams J., Lalonde D. Can we restore vision? A cadaveric study using hyaluronidase for retinal artery occlusion // Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. 2019;7(9):e2412. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002412.
 19. Washington P.M., Lee C., Dwyer M.K.R. et al. Hyaluronidase reduced edema after experimental traumatic brain injury // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2019;40(10):271678X19882780. DOI: 10.1177/0271678X19882780.
 20. Дыгай А.М., Артамонов А.В., Бекарев А.А. и др. Нанотехнологии в фармакологии. М.: Изд-во РАМН, 2011. 136 с.
 21. Мадонов П.Г., Ершов К.И., Дубровин А.В. и др. Электронно-лучевая модификация препаратов белковой природы для улучшения их фармакологических свойств // Медицина и образование в Сибири. 2013;4:83.
 22. Obenberger J. Paper strips and rings as simple tools for standartization of experimental eye injuries // Ophthalmol. Res. 1975;7:363-366.
 15. Dygai A.M., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V. et al. Specific activity of electron-beam synthesis immobilized hyaluronidase on G-CSF induced mobilization of bone marrow progenitor cells. *Stem Cell Rev. Rep.* 2013;9(2):140-147. DOI: 10.1007/s12015-012-9423-2.
 16. Mccann M. Intravenous hyaluronidase for visual loss secondary to filler injection: a novel therapeutic approach. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2019;12(12):25-27.
 17. Pereira P.A.T., Bitencourt C.S., Reis M.B. et al. Immunomodulatory activity of hyaluronidase is associated with metabolic adaptations during acute inflammation. *Inflamm. Res.* 2020;69(1):105-113. DOI: 10.1007/s00011-019-01297-x.
 18. Kalandar A., Williams J., Lalonde D. Can we restore vision? A cadaveric study using hyaluronidase for retinal artery occlusion. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2019;7(9):e2412. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002412.
 19. Washington P.M., Lee C., Dwyer M.K.R. et al. Hyaluronidase reduced edema after experimental traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2019;40(10):271678X19882780. DOI: 10.1177/0271678X19882780.
 20. Dygai A.M., Artamonov A.V., Bekarev A.A. et al. (2011). *Nanotechnologies in Pharmacology*. Moscow. 136 p. (In Russ.)
 21. Madonov P.G., Ershov K.I., Dubrovin A.V. et al. Electron-beam modification of preparations of the albuminous nature for improvement of their pharmacological properties. *Medicine and Education in Siberia.* 2013;4:83. (In Russ.)
 22. Obenberger J. Paper strips and rings as simple tools for standartization of experimental eye injuries. *Ophthalmol. Res.* 1975;7:363-366.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Забанова Виктория Евгеньевна – ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии Института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-9879-8986.

Ершов Константин Игоревич – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; научный сотрудник лаборатории фармацевтических технологий Института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-41399-036x.

Селякова Мария Сергеевна – канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государ-

ABOUT THE AUTHORS

Viktoriya E. Zabanova – Assistant, Department of Ophthalmology, Novosibirsk State Medical University; Junior Researcher, Laboratory of Experimental and Clinical Pharmacology, Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9879-8986.

Konstantin I. Ershov – Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Researcher, Laboratory of Pharmaceutical Technology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4139-036X.

Maria S. Selyakova – Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9521-2641.

Nikolai P. Leonov – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Pharmaceutical Technology, Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4364-8937.

ственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9521-2641.

Леонов Николай Петрович – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории фармацевтических технологий Института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4364-8937.

Байкалов Герман Игоревич – клинический ординатор ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул Института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-5445-9920.

Фурсова Анжела Жановна – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6311-5452.

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.

Мадонов Павел Геннадьевич – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель отдела экспериментальной фармакологии Института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1093-8938.

German I. Baykalov – Resident, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Junior Researcher, Laboratory of Pharmacological Modeling and Screening of Bioactive Molecules, Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5445-9920.

Anzhella Zh. Fursova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Ophthalmology, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher, Institute Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6311-5452.

Aleksander P. Nadeev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

Pavel G. Madonov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Head, Department of Experimental Pharmacology, Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1093-8938.

Разработка технологической схемы производства и испытания спрея назального для лечения аллергического ринита

А.Е. Позднякова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Назальное введение является оптимальным способом введения препарата для достижения максимальной биодоступности при местном лечении заболеваний носа и околоносовых пазух. Благодаря удобству применения и возможности дозирования, спреи назальные стали предпочтительным способом доставки активных фармацевтических субстанций. В этой связи был разработан состав и технология нового спрея назального для лечения аллергического ринита на основе фексофенадина гидрохлорида и производного глицирризиновой кислоты.

Ц е л ь . Проведение фармацевтико-технологических испытаний для разработанного ранее состава спрея назального для лечения аллергического ринита и разработка технологической схемы его производства.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Использовались субстанции фексофенадина гидрохлорида и аммония глицирризината. Определяли однородность массы дозы спрея назального и количество доз в упаковке согласно соответствующей статье Государственной фармакопеи; краевой угол смачивания, факел и угол распыла – согласно методикам из литературных данных.

Р е з у л ь т а т ы . В ходе экспериментального определения характеристик краевого угла смачивания и факела распыла был выбран актуатор производства Coster Tecnologie Speciali S.p.A. (Италия), который обеспечивал наилучшее распределение капель препарата и создавал максимальную площадь факела распыла – $392.13 \pm 28.075 \text{ мм}^2$. В результате испытаний по определению средней массы дозы и проверки однородности дозирования установили соответствие требованиям действующей фармакопейной статьи. Проведенные комплексные исследования позволили составить технологическую схему производства назального спрея противоаллергического действия.

З а к л ю ч е н и е . Проведенное исследование позволило определить ряд фармацевтико-технологических показателей, характеризующих спрей назальный, и предложить оптимальную технологическую схему производства.

Ключевые слова: спрей, интраназальное введение, аллергический ринит, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, противоаллергическое средство.

Образец цитирования: Позднякова А.Е. Разработка технологической схемы производства и испытания спрея назального для лечения аллергического ринита // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):110-117. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-110-117

Development of a process flow diagram for the manufacturing and testing of a nasal spray for allergic rhinitis treatment

A.E. Pozdnyakova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Nasal administration is the optimal way to administer the drug to achieve maximum bioavailability in the topical treatment of nasal and paranasal sinus diseases. Due to the ease of administration and the possibility of dos-

Поступила в редакцию 15.04.2022
Прошла рецензирование 18.05.2022
Принята к публикации 21.06.2022

Автор, ответственный за переписку
Позднякова Анастасия Евгеньевна: Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11.
E-mail: techno.nastya2015@yandex.ru

Received 15.04.2022
Revised 18.05.2022
Accepted 21.06.2022

Corresponding author
Anastasiya E. Pozdnyakova: Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, 11, Kalinina prosp., Pyatigorsk, Stavropol region, 357532, Russia.
E-mail: techno.nastya2015@yandex.ru

ing, nasal sprays have become the preferred way of active pharmaceutical substances delivery. In this regard, the composition and technology of a new nasal spray for the allergic rhinitis treatment based on fexofenadine hydrochloride and glycyrrhizic acid derivative was developed.

A i m . To conduct the pharmaceutical and technological tests for the previously proposed nasal spray composition for the treatment of allergic rhinitis and to develop a process flow diagram for its manufacturing.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The substances used were fexofenadine hydrochloride and ammonium glycyrrhizinate. The weight uniformity of the nasal spray dose and the number of doses in the package were determined according to the corresponding article of the State Pharmacopoeia; the contact angle, the spray plume, and the spray angle were determined according to the methods from the literature data.

R e s u l t s . During the experimental determination of the characteristics of the contact angle and the spray plume, an actuator manufactured by Coster Tecnologie Speciali S.p.A. (Italy) was selected which provided the best distribution of drops of the preparation and created the maximum area of the spray plume – $392.13 \pm 28.075 \text{ mm}^2$. As a result of tests to determine the average dose weight and the uniformity of dosing, compliance with the requirements of the current pharmacopoeia monograph was established. Comprehensive research enabled the development of a process flow diagram for the manufacturing of anti-allergic nasal spray.

C o n c l u s i o n . The conducted research made it possible to determine a number of pharmaceutical and technological indicators characterizing nasal spray, and to propose the optimal process flow diagram for its manufacturing.

Keywords: spray, intranasal administration, allergic rhinitis, H_1 histamine receptor blockers, anti-allergic drug.

Citation example: Pozdnyakova A.E. Development of a process flow diagram for the manufacturing and testing of a nasal spray for allergic rhinitis treatment. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):110-117. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-110-117

ВВЕДЕНИЕ

Назальное введение является оптимальным способом введения препарата для достижения максимальной биодоступности при местном лечении заболеваний носа и околоносовых пазух, в том числе аллергических и неаллергических ринитов и синуситов. Аллергический ринит значительно ухудшает качество жизни, что, в свою очередь, ведет к трудовой и социальной дезадаптации, непродуктивной деятельности, снижению работоспособности, проблемам в учебном процессе у школьников и студентов, нарушению сна.

Эпителий носа имеет высокую степень снабжения кровеносными сосудами и обеспечивает относительно высокую скорость всасывания, так как отсутствует эффект «первичной гепатической элиминации». Эти преимущества позволяют использовать носовую полость в качестве альтернативного пути введения лекарственных средств и при паллиативной помощи. Благодаря удобству применения и возможности дозирования, спреи назальные стали предпочтительным способом доставки активных фармацевтических субстанций. В этой связи был разработан состав и технология нового спрея назального для лечения аллергического ринита на основе фексофенадина гидрохлорида и производного глицирризиновой кислоты [1].

INTRODUCTION

Nasal administration is the optimal way to administer the drug to achieve maximum bioavailability in the topical treatment of nasal and paranasal sinus diseases, including allergic and non-allergic rhinitis and sinusitis. Allergic rhinitis significantly impairs the quality of life which, in turn, leads to work dysfunction and social maladjustment, nonproductive activity, decreased performance, problems in the educational process of schoolchildren and students, and sleep disorders.

The nasal epithelium has a lot of blood vessels and provides a relatively high rate of absorption, since there is no first-pass hepatic elimination. These advantages make it possible to use the nasal cavity as an alternative route for drug administration and in delivering of palliative care. Due to the ease of use and the possibility of dosing, nasal sprays have become the preferred way of delivery of active pharmaceutical substances. In this regard, the composition and technology of a new nasal spray for the treatment of allergic rhinitis based on fexofenadine hydrochloride and glycyrrhizic acid derivative was developed [1].

AIM OF THE RESEARCH

To perform pharmaceutical and technological tests for the developed nasal spray composition for

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести фармацевтико-технологические испытания для разработанного состава спрея назального для лечения аллергического ринита и предложить технологическую схему его производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы субстанции фексофенадина гидрохлорида (Ind-Swift Laboratories Limited, Индия) и аммония глицирризината (ЗАО «Вифитех», Россия). Экспериментальные исследования проводились при помощи следующего оборудования: дозаторы автоматические Ленпипет (Thermo Scientific) (Россия), микроскоп электронный «Альтами» с цифровой камерой UCMOS03100KPA-U-NA-N-SQ-NA (Россия), фотоаппарат Canon EOS 1200D (Япония), установка для определения факела распыла.

Фармацевтико-технологические испытания включали в себя обязательные фармакопейные методы (определение однородности массы дозы и количества доз в упаковке), которые проводили согласно общей фармакопейной статье (ОФС) 1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи», и дополнительные, согласно методикам из литературных данных – определение краевого угла смачивания, факела и угла распыла [2].

Исследование краевого угла смачивания капель разрабатываемого состава спрея проводили методом лежащей капли с помощью электронного микроскопа «Альтами» (Россия) с использованием автоматического дозатора капель Ленпипет. На поверхность предварительно подготовленных титановых пластин наносили каплю испытуемого раствора с использованием автоматического дозатора капель. Титановую пластину с каплей исследовали согласно методике, предложенной М.Г. Киселевым [3]. Во всех экспериментальных определениях использовали капли раствора одинакового объема. Каплю освещали источником света, а ее профиль фиксировали при помощи цифровой камеры и камеры микроскопа, проецирующей изображение на компьютер. Полученное изображение капли обрабатывали в программе Adobe Photoshop, и определяли необходимые для расчета краевого угла смачивания параметры капли. Измерения проводили в трех повторностях, ошибка не превышала $\pm 3\%$.

Определение угла и факела распыла проводили с помощью специальной установки для регистрации отпечатка факела распыла на фотобумаге с помощью фотокамеры Canon EOS 1200 D

allergic rhinitis treatment, and to propose a process flow diagram for its manufacturing.

MATERIALS AND METHODS

The substances of fexofenadine hydrochloride (Ind-Swift Laboratories Limited, India) and ammonium glycyrrhizinate (CJSC Vifiteh, Russia) were used in the work. Experimental studies were carried out using the following equipment: autosamplers Lenpipet (Thermo Scientific) (Russia), an Altami electronic microscope with a UCMOS03100KPA-U-NA-N-SQ-NA digital camera (Russia), a Canon EOS 1200D camera (Japan), a device for detection a spray plume.

Pharmaceutical and technological tests included mandatory pharmacopoeial methods (determination of the weight uniformity of the dose and the number of doses in the package), which were carried out according to the General Pharmacopoeial Monograph 1.4.1.0002.15 Aerosols and sprays, and also additional, according to the methods from the literature data – determination of the contact angle, spray plume and spray angle [2].

The study of the contact angle of drops of the developed spray composition was carried out by the sessile drop method using an Altami electron microscope (Russia) and an autosampler Lenpipet. A drop of the test solution was applied to the surface of the pre-prepared titanium plates using the autosampler. The titanium plate with a drop was examined according to the method proposed by M.G. Kiselev [3]. In all experiments, drops of a solution of the same volume were used. The drop was illuminated by a light source, and its profile was recorded using the digital camera and microscope camera imaging on a computer. The resulting drop image was processed in Adobe Photoshop, and the drop parameters necessary for calculating the contact angle were determined. The measurements were carried out in three replicates; the error did not exceed $\pm 3\%$.

The determination of the spray angle and the spray plume was carried out using a special device for registering the print of the spray plume on photographic paper using a Canon EOS 1200 D camera under ultraviolet light exposure [4, 5]. Processing of the results was carried out using Adobe Photoshop and MS Office Excel.

RESULTS AND DISCUSSION

The contact angle formed by the vectors of surface tension forces directed tangentially to the surfaces of the solid–liquid and liquid–air interface was $39.8066 \pm 0.3387^\circ$. The result obtained indicates

в ультрафиолетовом свете [4, 5]. Обработку полученных результатов проводили с помощью Adobe Photoshop и MS Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Угол смачивания, образованный векторами сил поверхностного натяжения, направленными по касательной к поверхностям раздела «твердое тело – жидкость» и «жидкость – воздух», составил $39.8066 \pm 0.3387^\circ$. Полученный результат свидетельствует об обеспечении составом достаточно большой площади контакта капель разрабатываемого спрея с модельной пластиной [3, 6].

Определение характеристик факела распыла проводилось для оценки качества выбранных актуаторов. Параметры оценивали визуально и по площади зарегистрированных отпечатков [7]. В эксперименте по определению факела распыла были испытаны 14 дозирующих устройств различных фирм-производителей. Установили, что ряд актуаторов характеризовались струйным типом истечения – образовывались капли крупного размера, неравномерно распределенные по зонам факела распыла. Угол распыла у таких актуаторов был менее 30° , а площадь – до 50 мм^2 .

Актуаторы с малой площадью факела распыла (менее 150 мм^2) создавали незначительную площадь контакта препарата в носовой полости со слизистой оболочкой. Актуатор производства Coster Tecnologie Speciali S.p.A. (Италия) обеспечивал наилучшее распределение капель препарата в сравнении с другими и создавал максимальную площадь факела распыла $392.13 \pm 28.075 \text{ мм}^2$. Угол распыла составил $53.6 \pm 3.762^\circ$ [8].

Определение количества доз в упаковке и их массы проводили путем взвешивания спрея во флаконе с актуатором после высвобождения каждой дозы и отбрасывания ее через каждые 5 с. Аналогичные действия повторяли 7 раз. По разности вычисляли массу дозы, высвободившейся из упаковки. Испытание проводили для 10 доз. Результаты испытаний представлены в табл. 1. Испытания проводили для двух видов упаковки – флаконы темного стекла и полимерные матовые флаконы.

Средняя масса дозы составила 0.0498 г . В результате испытаний каждая из 10 индивидуальных масс отклоняется от средней массы на величину, не превышающую 5 %, что соответствует требованиям действующей фармакопейной статьи. Степень эвакуации при этом составила 99 %. Данный показатель также характери-

that the composition provides a sufficiently large contact area of the drops of the spray under development with the model plate [3, 6].

The characteristics of the spray plume were determined to assess the quality of the selected actuators. The parameters were evaluated visually and by the area of the registered prints [7]. In the spray plume determination experiment, 14 actuators from various manufacturers were tested. It was found that a number of actuators were characterized by a jet type flow – large droplets were formed, unevenly distributed over the spray plume zones. The spray angle of such actuators was less than 30° , and the area was up to 50 mm^2 .

Actuators with a small area of the spray plume (less than 150 mm^2) created an insignificant contact area of the drug with the mucous membrane of the nasal cavity. The actuator manufactured by Coster Tecnologie Speciali S.p.A. (Italy) provided the best distribution of drops of the drug in comparison with others and created a maximum area of the spray plume $392.13 \pm 28.075 \text{ mm}^2$. The spray angle was $53.6 \pm 3.762^\circ$ [8].

The determination of the number of doses in the package and their weight was carried out by weighing the spray in a vial with an actuator after each dose was released and discarding it every 5 s. Similar actions were repeated 7 times. The weight of the dose released from the package was calculated from the difference. The test was performed for 10 doses. The results are presented in Table 1. The tests were carried out for two types of packaging – amber glass vials and polymeric matted vials.

The average weight of the dose was 0.0498 g . As a result of the tests, each of the 10 individual weights deviates from the average weight by an amount not exceeding 5%, which meets the requirements of the current pharmacopoeia monograph. The degree of release was 99%. This indicator also characterizes the selected package as meeting the requirements.

The number of spray doses in an amber glass vial with a polymeric actuator Coster Tecnologie Speciali S.p.A. according to the results of 3-fold tests was 198 ± 2 . The number of spray doses in a polymeric vial with an actuator Coster Tecnologie Speciali S.p.A. resulting from 3-fold tests was also 198 ± 2 .

The conducted comprehensive studies allowed us to make an optimal process flow diagram for the manufacturing of nasal spray of anti-allergic action. Considering that the development of process procedures is standardized, among other things, by the order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation No. 916 dated 06/14/2013 (ed.

Таблица 1. Результаты изучения однородности массы дозы спрея
Table 1. Results of the study of the weight uniformity of the spray dose

Номер дозы Number of the dose	Масса дозы спрея (флакон темного стекла), г Weight of the dose (amber glass vial), g	Отклонение от средней массы дозы спрея, % Deviation from the average weight of the dose, %	Масса дозы спрея (флакон полимерный), г Weight of the dose (polymeric vial), g	Отклонение от средней массы дозы спрея, % Deviation from the average weight of the dose, %
1	0.048	3.6	0.049	1.6
2	0.050	0.4	0.050	0.4
3	0.051	2.4	0.050	0.4
4	0.051	2.4	0.050	0.4
5	0.049	1.6	0.048	3.6
6	0.050	0.4	0.051	2.4
7	0.049	1.6	0.050	0.4
8	0.050	0.4	0.050	0.4
9	0.051	2.4	0.051	2.4
10	0.049	1.6	0.049	1.6
Среднее значение Average value	0.0498	1.68	0.0498	1.36

зует выбранную упаковку как удовлетворяющую требованиям.

Количество доз спрея во флаконе темного стекла с полимерным актуатором Coster Technologie Speciali S.p.A. в результате 3-кратных испытаний составило 198 ± 2 . Количество доз спрея в полимерном флаконе с актуатором Coster Technologie Speciali S.p.A. в результате 3-кратных испытаний также составило 198 ± 2 .

Проведенные комплексные исследования позволили составить оптимальную технологическую схему производства назального спрея противоаллергического действия. Учитывая, что разработка технологического регламента производства нормируется в том числе приказом Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» [9], для организации и осуществления производства необходимо учитывать показатели качества (физико-химические и фармацевтико-технологические) предлагаемого лекарственного препарата на этапах «Технологический процесс 4», «Упаковка, маркировка, отгрузка 5». Технологическая схема составлена в соответствии с ОСТ 64-02-003-2002 (рис. 1) и включает три этапа вспомогательных работ (подготовка производства, получение воды очищенной и непосредственная подготовка фармацевтических субстанций и упаковочного материала); технологический процесс изготовления

dated 12/18/2015) “On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice” [9], for the organization and implementation of production, it is necessary to take into account the quality indicators (physical-chemical and pharmaceutical-technological) of the proposed medicinal product at the stages “Technological process 4,” “Filling, packaging, labeling 5.” The process flow diagram is drawn up in accordance with the Industry Standard 64-02-003-2002 (Fig. 1) and includes three stages of preparatory work (preparation of production, obtaining purified water and direct preparation of pharmaceutical substances and packaging material); technological process of spray manufacturing (dissolution of fexofenadine hydrochloride, preparation of an ammonium glycyrrhizinate solution in a solvent mixture, mixing of solutions of medicinal product and administration of preservative), filling in vials with a screw-down actuator and an overcap, packing in a cardboard package, labeling the finished product in accordance with current requirements and sending it to a warehouse. Simultaneously, pH indicators and visual characteristics – color, lack of sediment are monitored. Each stage of the technological process is carried out according to Good Manufacturing Practice requirements, and the critical stages of the process flow for the manufacturing of nasal spray have been validated according to [9].

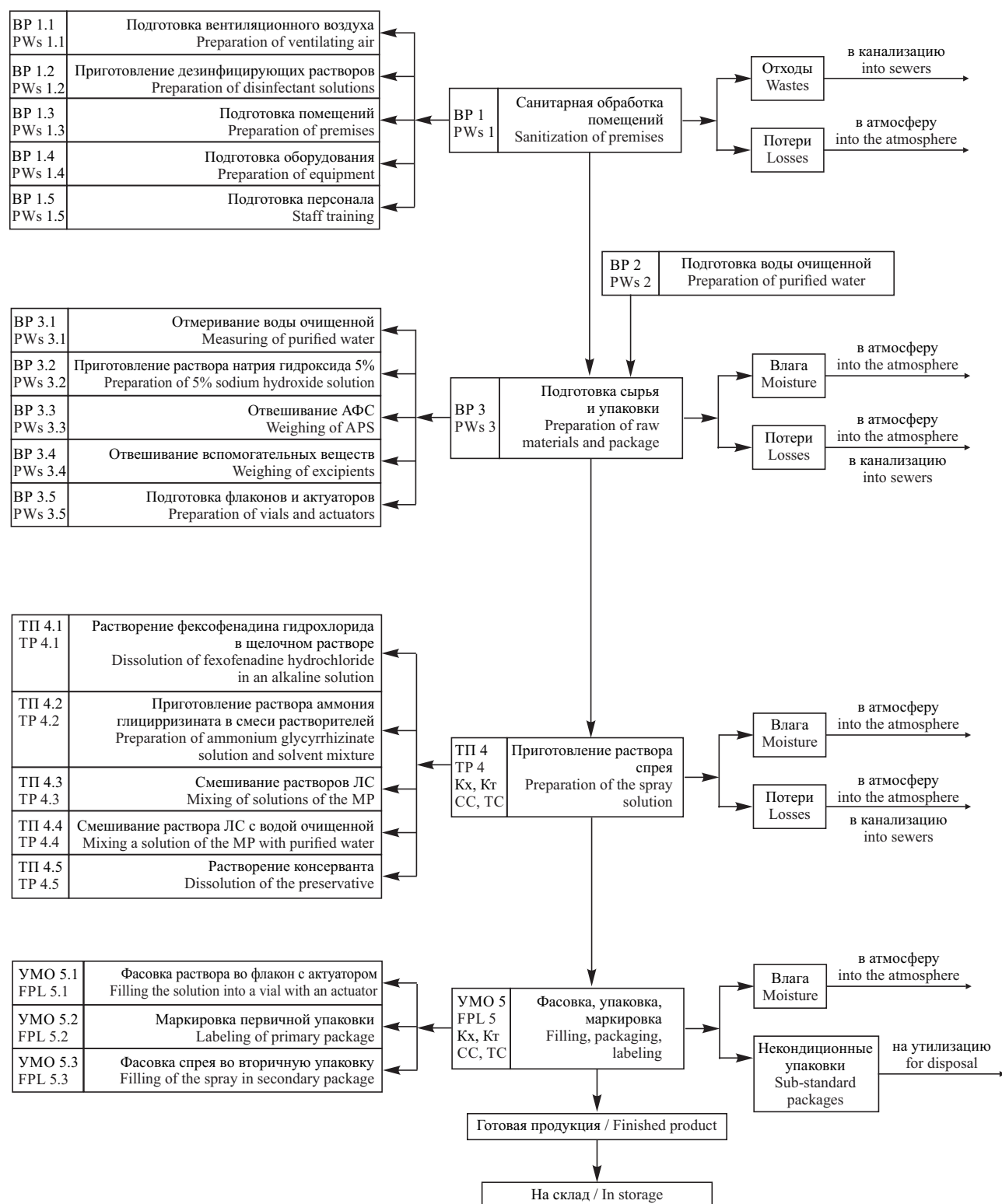


Рис. 1. Технологическая схема производства спрея противоаллергического действия (BP – вспомогательные работы; АФС – активная фармацевтическая субстанция; ТП – технологический процесс; УМО – упаковка, маркировка, отгрузка; Кх – контроль химический; Кт – контроль технологический; ЛС – лекарственное средство)
Fig. 1. Process flow diagram of anti-allergic spray manufacturing (PWs – preparatory works; APS – active pharmaceutical substance; TP – technological process; FPL – filling, packaging, labeling; CC – chemical control; TC – technological control; MP – medicinal product)

спрея (растворение фексофенадина гидрохлорида, приготовление раствора глицирризината аммония в смеси растворителей, смешивание растворов лекарственных средств и введение консерванта), фасовку во флаконы с завинчивающимся актуатором и защитным колпачком, упаковку в картонную пачку, маркировку готовой продукции в соответствии с действующими требованиями и отправку ее на склад. Параллельно осуществляется контроль за показателями pH и визуальными характеристиками – цвет, отсутствие осадка. Каждая стадия технологического процесса осуществляется согласно требованиям GMP, а критические этапы технологической схемы производства назального спрея прошли валидацию согласно [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило определить ряд фармацевтико-технологических показателей, характеризующих спрей назальный, и предложить оптимальную технологическую схему его производства. Спрей назальный оценивали по показателям: количество доз в упа-

CONCLUSION

The performed study made it possible to determine a number of pharmaceutical and technological indicators characterizing nasal spray, and to propose an optimal process flow diagram for its manufacturing. Nasal spray was evaluated according to the following indicators: the number of doses in the package, the weight uniformity of the spray dose, the spray plume and the spray angle, as well as the contact angle. Studies to define the optimal shelf life will allow to assess the quality and stability of the drug, as well as to determine whether the selected packaging meets the requirements of regulatory documentation.

ковке, однородность массы дозы спрея, факел и угол распыла, а также краевой угол смачивания. Исследования по определению оптимального срока годности позволят оценить качество и стабильность лекарственного препарата, а также установить, соответствует ли выбранная упаковка требованиям нормативной документации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патент № 2736082 C1 РФ, МПК А61К 31/445, А61К 31/704, А61К 31/14. Фармацевтическая композиция противоаллергического и противовоспалительного действия для интраназального применения: № 2019139341: заявл. 02.12.2019; опубл. 11.11.2020 / А.Е. Позднякова, З.Д. Хаджиева, Д.И. Поздняков, Л.Б. Губанова, Н.С. Загорская. М., 2020. 7 с.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. М., 2018. С. 1816–3262. URL: <http://femb.ru> (дата обращения: 20.01.2022).
3. Киселев М.Г., Савич В.В., Павич Т.П. Определение краевого угла смачивания на плоских поверхностях // Вестн. Белорусского нац. технического ун-та. 2006;1:38-41.
4. Янкова В.Г., Грибанова С.В., Удянская И.Л. и др. Изучение динамических характеристик распыла дозированного назального спрея ксилометазолина гидрохлорида методом скоростной теневой фотографии // Фармация. 2015;6:38-41.
5. Савельев А.С. Метод обработки теневых фотографий факела распыла жидкости // Вестн. Объединенного ин-та высоких температур. 2019;2(1):69-74. DOI: 10.33849/2019114.
6. де Жен П.Ж. Смачивание: статика и динамика // Успехи физических наук. 1987;151(4):619-678.
7. Крахмалев И.С. Разработка состава, технологии и норм качества спрея противовоспалительного действия: дис. ... канд. фармацевт. наук. Пятигорск, 2013. 115 с.
8. Позднякова А.Е., Рыбалко И.Е. Определение факела распыла для спрея назального противоаллергического действия // Модернизация образова-

REFERENCES

1. Pozdnyakova A.E., Khadzhieva Z.D., Pozdnyakov D.I., Gubanova L.B., Zagorskaya N.S. (2020). Patent No. 2736082 C1 RF, MPK A61K 31/445, A61K 31/704, A61K 31/14. Pharmaceutical composition of anti-allergic and anti-inflammatory action for intranasal administration: No. 2019139341. Statement: 02.12.2019: Published: 11.11.2020. Moscow. 7 p. (In Russ.)
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. (2018). Moscow. P. 1816–3262. URL: <http://femb.ru> (accessed 20.01.2022).
3. Kiselev M.G., Savich V.V., Pavich T.P. Determination of contact wetting angle on flat surfaces. *Bulletin of Belarusian National Technical University*. 2006;1:38-41. (In Russ.)
4. Yankova V.G., Griбанова S.V., Udyanskaya I.L. et al. Investigation of the dynamic characteristics of spray of metered-dose xylometazoline hydrochloride nasal sprayers by a high-speed shadow photography method. *Pharmacy*. 2015;6:38-41. (In Russ.)
5. Saveliev A.S. Method for processing drops shadow photographs. *Vestnik Obedinennogo Instituta Vysokih Temperatur*. 2019;2(1):69-74. DOI: 10.33849/2019114. (In Russ.)
6. De Gennes P.G. Wetting: Statics and Dynamics. *Physics-Uspekhi*. 1987;151(4):619-678. (In Russ.)
7. Krakhmalev I.S. (2013). Development of the composition, technology and quality standards of anti-inflammatory spray. Cand. Sci. (Pharmaceut.) Thesis. Pyatigorsk. 115 p. (In Russ.)
8. Pozdnyakova A.E., Rybalko I.E. (2021). Determination of the spray pattern for nasal anti-allergic spray. In *Modernization of Education in the Context of Techno-*

ния в условиях технологических и цифровых нововведений: теория и практика: материалы XL Всероссий. науч.-практ. конф. (Ростов-на-Дону, 12 ноября 2021 г.). Ростов н/Д.: Южный университет (ИУБиП), 2021. С. 68–70.

9. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики: приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/. (дата обращения: 15.01.2023)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Поздныкова Анастасия Евгеньевна – преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия.

logical and Digital Innovations: Theory and Practice. Proceedings of XL All-Russian Scientific and Practical Conference (Rostov-on-Don, November 12, 2021). Rostov-on-Don. Southern University. P. 68–70. (In Russ.)

9. On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice. Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation No. 916 dated 14.06.2013 // ConsultantPlus Legal Reference System. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/ (accessed 15.01.2023)

ABOUT THE AUTHORS

Anastasiya E. Pozdnyakova – Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology with a Course of Medical Biotechnology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia.



Влияние новых частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на морфологические показатели печени крыс с дексаметазоновым сахарным диабетом

Д.А. Тильченко¹, Е.Ю. Бибик¹, К.А. Фролов^{1,2}, В.В. Доценко^{2,3}, С.Г. Кривоколыско^{1,2}, Г.А. Батищева⁴, Е.С. Кетова⁵

¹ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск, Россия

²ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет им. Владимира Даля», Луганск, Россия

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия

⁵ООО «Клиника ДерматоОнкологии и Косметологии», Воронеж, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . На базе научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля нами синтезированы и отобраны на основе виртуального биоскрининга 4 образца производных частично гидрированных пиридинов, содержащих в четвертом положении фурановый фрагмент (лабораторные шифры – cv-150, cv-140, cv-083 и jep09-039), влияние которых на течение дексаметазонового сахарного диабета (СД) представляет интерес.

Ц е л ь . Изучить морфологические показатели печени крыс периода выраженных старческих изменений на модели дексаметазонового сахарного диабета на фоне фармакокоррекции новыми частично гидрированными пиридинами, производными цианотиоацетамида.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Эксперимент проводили на 92 18-месячных белых беспородных крысах-самцах, путем введения *per os* 4 образцов 1,4-дигидропиридина в дозе 1 мг/кг для каждой отдельной группы животных с дексаметазоновым СД. Параллельно использовали контрольную (дексаметазоновый диабет) и интактную группы животных (без индуцированного стероидного сахарного диабета). Дексаметазон вводился на протяжении 13 сут. Интактная и контрольная группа животных насчитывала 12 особей. Четыре опытные группы животных состояли из 17 особей в каждой группе. Животные опытных групп получали через желудочный зонд одно из экспериментальных соединений cv-150, cv-140, cv-083 и jep09-039 из расчета 1 мг/кг массы тела на протяжении 21 сут.

Р е з у л ь т а т ы . На протяжении эксперимента от поздних осложнений СД погибло 10 животных. Гибель была зарегистрирована в контрольной и опытных группах, получавших в качестве фармакокоррекции соединения cv-083 и jep09-039. Наиболее выраженная гепатомегалия установлена у животных контрольной группы, абсолютная масса печени составила в среднем 16.43 г (3.4 % от массы тела) при показателях у животных интактной группы 14.44 г (2.8 % от массы тела). Масса печени крыс, получавших соединение cv-150, составила 12.90 г (2.74 % от массы тела). Минимальное количество патологических изменений печени было выявлено у животных, получавших частично гидрированный пиридин cv-083, частота которых составила 28.6 %. Максимальное количество патологических изменений было зарегистрировано у животных контрольной группы, получавших дексаметазон без коррекции – 88.9 %. У крыс интактной группы изменений печени выявлено не было.

З а к л ю ч е н и е . В группах животных, получавших фармакокоррекцию соединениями cv-150 и cv-140, в ходе эксперимента наблюдались положительные метаболические и психосоматические изменения. В этих опытных группах отсутствовала смертность. Согласно некроптическим исследованиям у этих соединений была обнаружена гепатопротекторная активность. Результат применения соединения cv-083 носит сомнительный характер.

Поступила в редакцию 07.06.2022
Прошла рецензирование 29.08.2022
Принята к публикации 21.09.2022

Автор, ответственный за переписку

Бибик Елена Юрьевна: ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». 91045, Луганская Народная Республика, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1Г.
E-mail: helen_bibik@mail.ru

Received 07.06.2022
Revised 29.08.2022
Accepted 21.09.2022

Corresponding author

Elena Yu. Bibik: St. Luka Lugansk State Medical University, 1G, quarter of the 50th anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic.
E-mail: helen_bibik@mail.ru

Соединение jen09-039 не оказало никакого положительного влияния на течение дексаметазонового сахарного диабета.

Ключевые слова: производные пиридина, дексаметазоновый сахарный диабет, печень.

Образец цитирования: Тильченко Д.А., Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Батищева Г.А., Кетова Е.С. Влияние новых частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на морфологические показатели печени крыс с дексаметазоновым сахарным диабетом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):118-131. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-118-131

The effect of new partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives, on the liver morphological parameters in rats with dexamethasone-induced diabetes mellitus

D.A. Tilchenko¹, E.Yu. Bibik¹, K.A. Frolov^{1, 2}, V.V. Dotsenko^{2, 3}, S.G. Krivokolysko^{1, 2}, G.A. Batishcheva⁴, E.S. Ketova⁵

¹St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

²Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia

³Kuban State University, Krasnodar, Russia

⁴Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

⁵Clinic of Dermatooncology and Cosmetology, LLC, Voronezh, Russia

ABSTRACT

Introduction. On the basis of the Chemex Scientific Lab of the Vladimir Dahl Lugansk State University we have synthesized and selected 4 samples of partially hydrogenated pyridine derivatives via *in silico* screening, containing a furan fragment in the fourth position (codenamed cv-150, cv-140, cv-083 and jen09-039), the effect of which on the course of dexamethasone-induced diabetes mellitus (DM) is of interest.

Aim. To study the morphological parameters of the liver of dexamethasone-induced diabetic rats during a period of pronounced senile changes in the setting of pharmacological treatment with new partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives.

Materials and methods. The experiment was carried out with 92 18-month-old albino male rats, by administering *per os* 4 samples of 1,4-dihydropyridine at a dose of 1 mg/kg to each individual group of animals with dexamethasone-induced diabetes mellitus. Simultaneously, a control group (dexamethasone-induced diabetes) and a group of intact animals (without steroid-induced diabetes) were used. Dexamethasone was administered for 13 days. The intact and control group of animals consisted of 12 individuals. Four experimental groups of animals consisted of 17 individuals in each group. Animals of the experimental groups received one of the study compounds cv-150, cv-140, cv-083 and jen09-039 via gastric tube at a dose of 1 mg/kg body weight for 21 days.

Results. During the experiment, 10 animals died from late complications of DM. Death was recorded in the control and experimental groups treated with cv-083 and jen09-039 compounds. The most pronounced hepatomegaly was found in animals of the control group, the absolute liver weight averaged 16.43 g (3.4% of body weight) with indicators in intact animals group of 14.44 g (2.8% of body weight). The liver weight of rats treated with the cv-150 compound was 12.90 g (2.74% of body weight). The minimal number of pathological changes of the liver was detected in animals receiving partially hydrogenated pyridine cv-083 – 28.6%. The maximum number of pathological changes was registered in control animals receiving dexamethasone without pharmacological treatment – 88.9%. No liver changes were detected in intact rats.

Conclusion. Positive metabolic and psychosomatic changes were observed during the experiment in groups of animals treated with cv-150 and cv-140 compounds. There was no mortality in these experimental groups. According to necroptic study, hepatoprotective activity was found in these compounds. The result of using the cv-083 compound is questionable. The jen09-039 compound did not have any positive effect on the course of dexamethasone-induced diabetes.

Keywords: pyridine derivatives, dexamethasone-induced diabetes, liver.

Citation example: Tilchenko D.A., Bibik E.Yu., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Batishcheva G.A., Ketova E.S. The effect of new partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives, on the liver morphological parameters in rats with dexamethasone-induced diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):118-131. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-118-131

ВВЕДЕНИЕ

Такое осложнение, как стероидный сахарный диабет (СД), известно еще со времен первых применений глюкокортикостероидов (ГКС) в клинической практике для лечения различных хронических заболеваний, имеющих соответствующие для этого показания. Уже с начала 1940-х гг. использование глюкокортикоидной терапии для лечения аутоиммунных заболеваний ознаменовалось массой осложнений, связанных с метаболическими нарушениями [1]. Тесная связь между вероятностью возникновения заболевания и дозой и схемой лечения широко освещена в литературе [2, 3]. Механизмы диабетогенного действия ГКС многогранны, среди основных можно назвать индукцию резистентности к инсулину и дисфункцию островковых клеток поджелудочной железы [4].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) способствовала еще большей актуализации данной проблемы. Системные кортикостероиды способны подавлять цитокиновый шторм и снижать риск развития острого респираторного дистресс-синдрома, повышая, таким образом, вероятность благоприятного исхода COVID-19. Использование системных ГКС является недорогим и доступным лечением, которое может применяться в глобальных масштабах [5].

Наличие у пациента с COVID-19 коморбидного состояния не способствует благоприятному исходу заболевания. Так, согласно исследованиям частота тяжелого течения COVID-19 была в 1.3–3.9 раза выше, а частота летальных исходов в 1.5–4.4 раза выше у людей с сахарным диабетом по сравнению с пациентами без этой патологии [6], а сочетание СД, ожирения и артериальной гипертензии увеличивает риск летального исхода почти в 5 раз [7]. Если принять во внимание, что 86 % больных СД страдают избыточной массой тела или ожирением, становятся понятны истинные масштабы проблемы [8]. Помимо этого, следует учитывать непосредственное цитотоксическое воздействие SARS-CoV-2 на β -клетки поджелудочной железы, гепатоциты, миоциты и т.д. Повреждение β -клеток является непосредственной причиной возникновения инсулинодефицита, снижения уровня собственного инсулина и, как следствие, гипергликемии. Цитокиновый шторм дополнительно усиливает инсулинорезистентность и, таким образом, усугубляет гипергликемию [9]. Гипергликемия связана с ухудшением прогноза COVID-19 и является независимым предиктором тяжелого течения заболевания [10]. Повреждение гепатоцитов

INTRODUCTION

Such a complication as steroid-induced diabetes mellitus (DM) has been known since the first use of corticosteroids (CS) in clinical practice for the treatment of various chronic diseases having appropriate indications for their administration. Since the early 1940s, the use of glucocorticoid therapy for the treatment of autoimmune diseases has been marked by a mass of complications associated with metabolic disorders [1]. The close relationship between the probability of disease occurrence and the dose and treatment regimen is widely covered in the literature [2, 3]. The mechanisms of the diabetogenic action of CS are multifaceted, among the main ones are induction of insulin resistance and dysfunction of pancreatic islet cells [4].

The pandemic of a novel coronavirus infection (COVID-19) has contributed to an even greater urgency of this problem. Systemic corticosteroids are able to suppress the cytokine storm and reduce the risk of acute respiratory distress syndrome, thus increasing the likelihood of a favorable outcome of COVID-19. The use of systemic CS is an inexpensive and affordable care that can be applied on a global scale [5].

The presence of a comorbid condition in a patient with COVID-19 does not contribute to a favorable outcome of the disease. Thus, according to studies, prevalence of severe COVID-19 was 1.3–3.9 times and mortality was 1.5–4.4 times higher in people with diabetes compared to patients without this pathology [6], and the combination of diabetes, obesity, and hypertension increases the risk of death by almost 5 times [7]. If we take into account that 86% of DM patients are overweight or obese, the true scale of the problem becomes clear [8]. In addition, the direct cytotoxic effect of SARS-CoV-2 on pancreatic β -cells, hepatocytes, myocytes, etc. should be taken into account. Damage to β -cells is the direct cause of insulin deficiency, a decrease in the level of native insulin and, as a consequence, hyperglycemia. The cytokine storm additionally enhances insulin resistance and, thus, exacerbates hyperglycemia [9]. Hyperglycemia is associated with a worsening of the COVID-19 prognosis and is an independent predictor of the severe course of the disease [10]. The lesion of hepatocytes and myocytes leads to increased insulin resistance [11].

With the use of CS, the risk of diabetes mellitus onset, decompensation of the glycemic profile, and the occurrence of transient hyperglycemia increases. For this reason, it is particularly urgent

и миоцитов ведет к усилению инсулинорезистентности [11].

На фоне приема глюкокортикоидов повышается риск манифестации сахарного диабета, декомпенсации гликемического профиля, а также возникновения транзиторной гипергликемии. По этой причине особо актуальным является поиск принципиально новых лекарственных средств, не только эффективно снижающих содержание глюкозы в крови, но также нормализующих обменные процессы, лежащие в основе патогенеза СД.

В научных публикациях последнего десятилетия нередко встречаются данные о биологической активности отдельных производных цианотиоацетамида. Так, показано, что некоторые образцы цианотиоацетамида обладают высокой гепатопротекторной [12–14] и анальгетической [15, 16] активностью, выраженными противовоспалительным [17, 18], антидепрессантным [19], аналептическим [20] и адаптогенным [19] эффектами.

Предварительно нами был проведен виртуальный биоскрининг синтезированных на базе научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» (Луганский государственный университет им. Владимира Даля) 170 новых производных ди- и тетрагидропиридинов [21] с использованием следующих онлайн-ресурсов: SwissTargetPrediction (Swiss Institute of Bioinformatics; <http://swisstargetprediction.ch/index.php>), Online SMILES Translator and Structure File Generator (U.S. National Cancer Institute; <https://cactus.nci.nih.gov/translate/>), OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature (University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics; <https://opsin.ch.cam.ac.uk/>).

Отобранные с помощью этих программ четыре новых производных пиридина являются наиболее перспективными, с учетом предполагаемых биомишеней, для фармакокоррекции гипергликемического состояния. Их лабораторные шифры – cv-150, cv-140, cv-083, jen09-039 и соответствующее химическое строение представлены на рис. 1. Эти соединения являются объектами для дальнейших наших доклинических исследований по изучению гипогликемической активности.

Перечень потенциальных биологических мишеней, к которым вышеперечисленные соединения проявили высокую степень сродства *in silico*, оказался достаточно разнообразным. Среди самых вероятных точек приложения можно перечислить следующие:

to search for fundamentally new drugs that not only effectively reduce blood glucose, but also normalize the metabolic processes underlying the pathogenesis of DM.

In scientific publications of the last decade, data on the biological activity of some cyanothioacetamide derivatives are often found. Thus, it has been shown that some cyanothioacetamide derivatives have high hepatoprotective [12–14] and analgesic [15, 16] action, pronounced anti-inflammatory [17, 18], antidepressant [19], analeptic [20] and adaptogenic [19] effects.

Previously, we conducted *in silico* screening of synthesized compounds on the basis of the Chemex Scientific Lab (Vladimir Dahl Lugansk State University) 170 new derivatives of di- and tetrahydropyridines [21] using the following resources: the Swiss Target Prediction developed by scientists at the Swiss Institute of Bioinformatics (<http://swisstargetprediction.ch/index.php>), Online SMILES Translator and Structure File Generator (U.S. National Cancer Institute; <https://cactus.nci.nih.gov/translate/>), OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature (University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics; <https://opsin.ch.cam.ac.uk/>).

Four new pyridine derivatives selected with the help of these webtools are the most promising, taking into account the expected targets for pharmacological treatment of hyperglycemic state. Their laboratory codenames – cv-150, cv-140, cv-083, jen09-039 and the chemical structure are shown in Fig. 1. These compounds are objects for our further preclinical studies of hypoglycemic activity.

The list of potential biological targets to which the above compounds showed a high affinity *in silico* turned out to be quite diverse. Among the most likely targets the following can be named:

- different adenosine receptors (cv-150, cv-083, jen09-039);
- glycogen synthase kinase-3 beta (GSK 3β) (cv-140, cv-083, jen09-039);
- different endothelin receptors (EDNRA и EDNRB) (cv-140, cv-083, jen09-039);
- different cannabinoid receptors (CB1 и CB2) (cv-150, cv-083, cv-140);
- rhodopsin-like G protein-coupled receptor 119 (Gpr119) (cv-140, cv-083).

In addition to the general affinity trends for certain biological targets, the compounds we have selected also have unique differences. Thus, the cv-150 compound is likely to action on corticosteroid receptors (NR3C1), enzyme system of the microsomal liver cytochrome P-450 (CYP2C9, CYP2C19

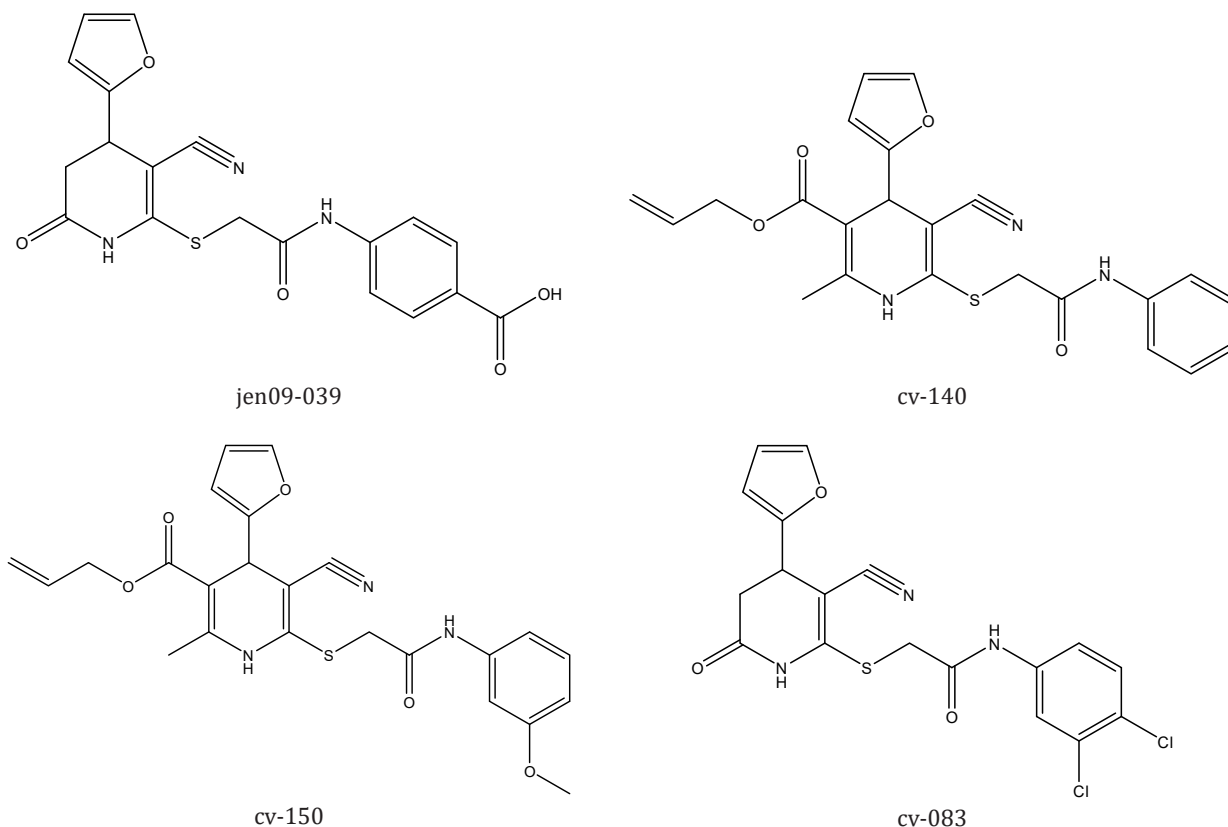


Рис. 1. Химические формулы и лабораторные шифры 4 новых производных пиридина
Fig. 1. Structural formulas and laboratory codenames of 4 new pyridine derivatives

- аденозиновые рецепторы разных классов (cv-150, cv-083, jen09-039);
- фермент киназа-3-гликогенсинтазы бета (GSK 3 β) (cv-140, cv-083, jen09-039);
- эндотелиновые рецепторы разных типов (EDNRA и EDNRB) (cv-140, cv-083, jen09-039);
- каннабионидные рецепторы разных типов (CB1 и CB2) (cv-150, cv-083, cv-140);
- родопсиноподобный рецептор Gpr119 (cv-140, cv-083).

Помимо общих тенденций сродства к определенным биологическим мишеням у отобранных нами соединений есть и уникальные отличия. Так, для соединения cv-150 характерно вероятное воздействие на рецепторы глюкокортикоидов (NR3C1), ферментную систему микросомальной системы печени цитохрома P-450 (CYP2C9, CYP2C19 и CYP2E1) и серотониновый рецептор (HTR6). Для соединения cv-140 прогнозируется воздействие на орексиновые рецепторы (Hertr1 и Hertr2), фермент моноаминоксидазу типа A (MAO-A), рецепторы к ангиотензину II типа 1A и 1B (Agtr1 и Agtr1b) и рецепторы к дофамину 2-го и 3-го типа (DRD2 и DRD3). Для соединения cv-083 возможно взаимодействие с сигма-опиоидными

and CYP2E1), and serotonin receptor 6 (HTR6). The effect on orexin receptors (Hertr1 and Hertr2), enzyme type A monoamine oxidase (MAO-A), angiotensin II type 1A and 1B receptors (Agtr1 and Agtr1b), and dopamine receptors 2 and 3 (DRD2 and DRD3) is predicted for the cv-140 compound. For the cv-083 compound, an interaction with sigma receptors (Sigmar1), dopamine receptor 4 (DRD4), serotonin receptors 2A, 2B, 2C (HTR2A, HTR2B, HTR2C) is possible. For the compound jen09-039, an action on the angiotensin converting enzyme (ACE), arginine vasopressin 1a and 2 receptors (AVPR1a and AVPR2), renin receptors (Ren1) and neprilysin (membrane metalloendopeptidase – MMe) is probable.

Taking into account the above possible mechanisms of action on a living organism, the hypoglycemic, hypotensive, adaptogenic, antidepressant effects of synthesized compounds can be expected *in vivo*. It is likely that there is a regulating action on metabolic processes in the form of an organ protection, in particular due to normalization of peripheral blood circulation, which is especially important in diabetes mellitus. In addition, it is possible to normalize the activity of the nervous system in sleep-wake rhythm disorders, which is very relevant for

рецепторами (Sigmar1), дофаминовыми рецепторами 4-го типа (DRD4), серотониновыми рецепторами 2-го типа подтипов А, В, С (HTR2A, HTR2B, HTR2C). Для соединения jen09-039 вероятно воздействие на ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ), рецепторы вазопрессина типов 1а и 2 (AVPR1a и AVPR2), рецепторы ренина (Ren1) и нейропептид неприлизин (Mme).

Учитывая вышеперечисленные возможные механизмы воздействия на живой организм, можно ожидать *in vivo* гипогликемический, гипотензивный, адаптогенный, антидепрессантный эффекты синтезированных соединений. Вероятно наличие регулирующего действия на метаболические процессы в виде органопротекторного эффекта, в частности за счет нормализации периферического кровообращения, что особенно важно при сахарном диабете. Кроме этого, возможна нормализация деятельности нервной системы в условиях нарушения ритмов сна и бодрствования, что очень актуально при той или иной форме ожирения и метаболическом синдроме в целом.

Без преувеличения можно сказать, что на данный момент наблюдаются несколько одновременно протекающих и усугубляющих друг друга пандемий инфекционного и неинфекционного происхождения. Пандемиями неинфекционной природы давно принято считать постоянный рост числа заболевших сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением. Пациенты с вышеперечисленными заболеваниями составляют группу риска в случае заражения коронавирусом. Комплексная проблема требует комплексного подхода, поэтому своевременным и актуальным следует считать поиск новых лекарственных соединений не только с гипогликемической активностью, но и с другими свойствами, направленными на коррекцию метаболических нарушений. На этом фоне очень перспективно выглядит обширная группа соединений частично гидрированных пиридинов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение морфологических показателей печени крыс периода выраженных старческих изменений с дексаметазоновым сахарным диабетом на фоне фармакокоррекции новыми частично гидрированными пиридинами, производными цианотиоацетамида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили в соответствии с правилами качественной лабораторной прак-

one or another form of obesity and metabolic syndrome in general.

It is no exaggeration to say that, at the moment, there are several simultaneously occurring and aggravating pandemics of infectious and non-infectious origin. Pandemics of non-infectious nature have long been considered to be a constant increase in incidence of diabetes, cardiovascular diseases and obesity. Patients with the above diseases constitute a risk group in case of infection with coronavirus. This problem requires an integrated approach; therefore, the search for new pharmaceuticals not only with hypoglycemic activity, but also with other properties for treatment metabolic disorders should be considered timely and relevant. Thereby, an extensive group of compounds of partially hydrogenated pyridines looks very promising.

AIM OF THE RESEARCH

To study the morphological parameters of the liver of dexamethasone-induced diabetic rats during a period of pronounced senile changes in the setting of pharmacological treatment with new partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives.

MATERIALS AND METHODS

The experiments were conducted in accordance with the rules of Good Laboratory Practice, established requirements for preclinical research in the Russian Federation (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 708n of August 23, 2010), as well as the recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (1997).

The experiment was carried out on 92 18-month-old albino male rats weighing 340–640 g, obtained from the vivarium of the St. Luka Lugansk State Medical University, in the winter period – in the laboratory of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology. The animals received food and water in unlimited quantities. Given the high degree of variation in the weight of experimental animals, the groups were formed in such a way that the average weight of rats in the group was approximately the same – 478–502 g.

Initially, the animals were divided into 2 groups. A group of intact animals (12 individuals) and an experimental group (80 individuals). Modeling of dexamethasone-induced diabetes was carried out in the experimental group. To do this, dexamethasone was injected into the intraperitoneal space for 13 days

тики, установленными требованиями к доклиническим исследованиям в РФ (приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н), а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Эксперимент проводили на 92 белых беспородных 18-месячных крысах-самцах массой 340–640 г, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», в зимний период в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии. Животные получали корм и воду в неограниченном количестве. Учитывая высокую степень вариации по массе подопытных животных, группы были сформированы таким образом, чтобы средняя масса крыс в группе была примерно одинаковой – 478–502 г.

Изначально животные были разделены на 2 группы. Группа интактных животных (12 особей) и опытная группа (80 особей). В опытной группе моделировали дексаметазоновый сахарный диабет. Для этого вводили во внутрибрюшинное пространство дексаметазон на протяжении 13 сут из расчета 125 мкг/кг [22]. Крыс опытной группы, в свою очередь, разделили на одну контрольную (12 животных) и четыре опытные группы (по 17 животных). Животные из контрольной группы, как и интактные животные, до конца эксперимента не подвергались никакому воздействию. Животные из опытных групп получали через желудочный зонд одно из экспериментальных соединений – cv-150, cv-140, cv-083 и jen09-039 из расчета 1 мг/кг массы на протяжении 21 сут.

На протяжении всех этапов эксперимента проводились визуальные наблюдения за внешним видом животных, а также за их поведенческими реакциями. По окончании эксперимента было осуществлено контрольное взвешивание каждого животного ($M_{\text{жив}}$), после чего была проведена эвтаназия всех шести групп животных под эфирным наркозом. С учетом циркадных ритмов, эвтаназию осуществляли в одно и то же время суток (в 9 ч утра) с извлечением из брюшной полости печени для проведения органомерических исследований.

Печень осматривали на предмет патологических изменений, измеряли с использованием торсионных весов ее массу ($M_{\text{орг}}$). В этом эксперименте впервые применялась специально разра-

at a dose of 125 µg/kg [22]. The rats of the experimental group, in turn, were divided into one control group (12 animals) and four experimental groups (17 animals each). Animals from the control group, as well as intact animals, were not exposed to any effects until the end of the experiment. Animals from the experimental groups received one of the experimental compounds – cv-150, cv-140, cv-083, and jen09-039 at a dose of 1 mg/kg of the weight for 21 days via gastric tube.

During all stages of the experiment, there were visual observations of the appearance of animals, as well as their behavioral reactions. At the end of the experiment, a control weighing of each animal (W_{alive}) was carried out, after that animals all six groups were euthanized under ether anesthesia. Taking into account circadian rhythms, the euthanasia was performed at the same time of day (at 9 a.m.) with the removal of the liver from the abdominal cavity for organometry.

The liver was examined for pathological changes, its weight was measured using a torsion balance (W_{org}). In this experiment, a novel method of volumetry of the internal organs of laboratory animals was used for the first time [23]. The use of the volume displacement method by means of a graduated cylinder and a standard syringe kit simplified obtaining the exact value of the rat liver volume (V_{org}), despite the complex spatial configuration of this organ. In order to preserve the structure of the organ, normal saline was used as the displaced liquid. Based on the data obtained, the calculations of the relative weight of the liver were made ($W_{\text{rel}} = W_{\text{org}} / W_{\text{alive}} \cdot 100\%$) and liver density ($\rho = W_{\text{rg}} / V_{\text{org}}$).

For each data set, the mean value (M), standard error (m), root-mean-square deviation σ , variance of values σ^2 and coefficient of variation V were calculated. The calculations were carried out using Microsoft Excel 6.0. The evaluation of statistical significance was determined using the Student's test ($p < 0.05$).

RESULTS AND DISCUSSION

At the stage of modeling steroid-induced diabetes, when dexamethasone was administered to animals of experimental groups, a stable decrease in body weight was recorded in all rats. In the group of intact animals, on the contrary, the body weight of the rats increased. During this period, observation of animals testified to significant differences in the appearance and behavioral reactions of the experimental animals from intact ones, characteristic of the DM pathogenesis.

ботанная методика волюметрии внутренних органов лабораторных животных [23]. Использование метода вытесняемой жидкости посредством применения мерного цилиндра и набора стандартных медицинских шприцев упростило получение точного значения объема печени ($V_{орг}$) крысы, несмотря на сложную пространственную конфигурацию этого органа. С целью сохранения структуры органа в качестве вытесняемой жидкости был использован физиологический раствор. Исходя из полученных данных были произведены расчеты относительной массы печени ($M_{отн} = M_{орг} / M_{жив} \cdot 100 \%$) и плотности печени ($\rho = M_{орг} / V_{орг}$).

Для каждого массива данных было вычислено среднее значение (M), стандартная ошибка (m), стандартное среднеквадратичное отклонение σ , дисперсия значений σ^2 и коэффициент вариации V . Расчеты проводились с помощью программы Microsoft Excel 6.0. Оценку статистической значимости проводили с помощью критерия Стьюдента ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе моделирования стероидного сахарного диабета, когда опытным группам животных вводился дексаметазон, у всех крыс зафиксировано стабильное снижение массы тела. В интактной группе, напротив, масса тела крыс увеличивалась. В этот период наблюдение за животными свидетельствовало о существенных отличиях внешнего вида и поведенческих реакций опытной группы от интактной, характерных для патогенеза СД.

На этапе фармакокоррекции животные восстанавливали потерянную массу тела. Это наблюдалось в контрольной и во всех четырех опытных группах. Помимо этого, улучшалось состояние шерстяного покрова, начали заживать раны и язвы (появившиеся на этапе моделирования) и уменьшалась частота проявлений агрессивного поведения. На протяжении эксперимента была зафиксирована гибель 10 животных. Погибшие животные имели явно выраженные признаки поздних сосудистых осложнений. Смертность в контрольной группе составила 4 животных (25 %), в опытной группе – cv-083 3 животных (17.6 %) и в опытной группе jen09-039 – 4 животных (23.5 %). В интактной группе и опытных группах, получавших частично гидрированные пиридины cv-150 и cv-140, смертность крыс нами зарегистрирована не была.

Результаты измерений и расчетов представлены в табл. 1.

At the stage of pharmacological treatment, the animals regained their lost body weight. This was observed in the control group and in all four experimental groups. In addition, the condition of hair coat improved, wounds and ulcers (which appeared at the modeling stage) began to heal, and the frequency of aggressive behavior decreased. During the experiment, the death of 10 animals was recorded. The dead animals had pronounced signs of late vascular complications. Mortality in the control group was 4 animals (25%), in the experimental group cv-083 – 3 animals (17.6%), and in the experimental group jen09-039 – 4 animals (23.5%). In the group of intact animals and the groups of experimental animals receiving partially hydrogenated pyridines cv-150 and cv-140, we did not register rat mortality.

The results of measurements and calculations are presented in Table 1.

Although the dynamics of a decrease and increase in body weight took place, as can be seen from Table 1, eventually, the dynamics of their numerical values do not have statistical significance in all experimental groups, and in the control group. A constant and stable increase in body weight in the intact group reliably indicates the continuation of a slow weight gain characteristic of the period of pronounced senile changes and is within 0.01–0.2% of body weight daily [24].

According to the data from Table 1, the liver weight was minimal in the group of intact animals, both in absolute and relative terms. The minimum liver weight was detected in the experimental group cv-150, the absolute value of which was less than that in the group of intact animals. However, the relative weight of the liver of this group of animals was comparable with the same indicator in the group of intact animals. The maximum liver weight, both in absolute and relative terms, was recorded in animals of the control group. An intermediate position for liver weight is occupied by groups of animals that received pharmacological treatment with cv-150 and cv-140 compounds, the relative weight indicators of which do not have significant differences between each other. The indicators of the absolute liver weight of rats in the experimental group jen09-039 are close to the indicators of the intact animals. However, given the relatively small body weight of the animals themselves, the relative liver weight indicator has the maximum value among the experimental groups and is close to that in the control group.

Таблица 1. Динамическая характеристика изменения массы тела, показатели относительной и абсолютной массы, объема и плотности печени лабораторных животных со стероидным сахарным диабетом и фармакокоррекцией производными цианотиоацетамида – частично гидрированными пиридинами**Table 1.** Dynamic characteristics of body weight changes, indicators of relative and absolute weight, volume and density of the liver of laboratory animals with steroid DM and treatment with cyanothioacetamide derivatives – partially hydrogenated pyridines

Группа животных Animals	Показатель Indicator	Начальная масса тела животного (г) Baseline body weight (g)	Конечная масса тела животного (г) Final body weight (g)	Прирост/снижение массы тела (%) Increase/decrease in body weight (%)	Абсолютная масса печени (г) Absolute liver weight (g)	Относительная масса печени (%) Relative liver weight (%)	Объем печени (см³) Liver volume (cm³)	Плотность печени (г/см³) Liver density (g/cm³)
Интактная Intact (n = 12)	M	481.75	514.25	107	14.44	2.80	14.00	1.03
	m	16.26	21.43	3	0.80	0.09	0.80	0.01
	σ^2	3174.20	5510.09	0.0121	7.673	0.096	7.618	0.0009
	σ	56.34	74.23	0.110	2.77	0.310	2.76	0.030
	V	11.7	14.4	10.3	19.2	11.1	19.7	2.91
Контрольная Control (n = 9)	M	489.86	485.29	100	16.43	3.40	16.08	1.02
	m	34.60	29.35	5	1.33	0.21	1.16	0.01
	σ^2	8377.81	6030.24	0.0177	12.328	0.308	9.411	0.0012
	σ	91.53	77.65	0.133	3.51	0.555	3.07	0.035
	V	18.7	16.0	13.3	21.4	16.3	19.1	3.41
Опытная Experimental (cv-150) (n = 17)	M	492.73	470.60	96	12.90	2.74	12.42	1.04
	m	19.66	19.28	1	0.68	0.09	0.61	0.03
	σ^2	5799.07	5576.97	0.0033	6.925	0.135	5.558	0.0129
	σ	76.15	74.68	0.058	2.63	0.367	2.36	0.113
	V	15.5	15.9	6.0	20.4	13.4	19.0	10.9
Опытная Experimental (cv-140) (n = 17)	M	492.21	494.29	101	15.13	3.05	14.62	1.03
	m	14.42	12.84	1	0.55	0.06	0.38	0.01
	σ^2	2909.41	2306.37	0.0015	4.303	0.047	2.048	0.0030
	σ	53.94	48.02	0.038	2.07	0.216	1.43	0.055
	V	11.0	9.7	3.8	13.7	7.1	9.8	5.34
Опытная Experimental (cv-083) (n = 14)	M	502.38	487.46	97	14.90	3.07	13.60	1.10
	m	14.49	20.89	3	0.71	0.11	0.71	0.02
	σ^2	2728.09	5675.44	0.0096	6.490	0.15	6.527	0.0040
	σ	52.23	75.34	0.098	2.55	0.387	2.55	0.063
	V	10.4	15.5	10.1	17.1	12.6	18.8	5.75
Опытная Experimental (j039-09) (n = 13)	M	477.67	476.50	99	14.73	3.15	13.71	1.08
	m	23.26	27.04	2	0.61	0.12	0.60	0.02
	σ^2	6493.33	8773.91	0.0053	4.422	0.17	4.274	0.0037
	σ	80.58	93.67	0.073	2.10	0.418	2.07	0.061
	V	16.9	19.7	7.3	14.3	13.3	15.1	5.65

Динамика снижения и набора массы тела животными хоть и имела место, однако в конечном итоге, как видно из табл. 1, численные их показатели не имеют статистической значимости во всех опытных группах и группе контроля. Постоянный и стабильный рост массы тела в интактной группе достоверно свидетельствует о продолжении медленного набора массы тела, характерного для периода выраженных старче-

In addition to such important indicators as the relative and absolute weight of the liver, the volume of this organ was also measured. The new indicator allows us to calculate the density of the organ, which was not previously mentioned in the literature. In our opinion, the study of such indicator as the density of organ of an animal is quite important, since the organ density depends on its structure and indirectly reflects its physiological state.

ских изменений, и находится в пределах 0.01–0.2 % массы тела ежедневно [24].

Согласно представленным в табл. 1 данным, масса печени оказалась минимальной в интактной группе животных, причем как по абсолютному, так и по относительному показателю. Минимальная масса печени была выявлена в опытной группе cv-150, абсолютный показатель которой оказался меньше такового в интактной группе. Однако относительная масса печени в этой группе животных оказалась сопоставимой с аналогичным показателем в интактной группе. Максимальная масса печени, как в абсолютных, так и в относительных по отношению к массе тела животных показателях, была зарегистрирована у подопытных животных контрольной группы. Промежуточное положение по показателям массы печени занимают группы животных, получавших фармакокоррекцию соединениями cv-150 и cv-140, относительные показатели массы которых не имеют между собой достоверных отличий. Показатели абсолютной массы печени крыс в опытной группе jen09-039 близки к показателям интактной группы. Однако, учитывая сравнительно небольшую массу тела самих животных, показатель относительной массы печени имеет максимальное значение среди опытных групп и близок к таковому в контрольной группе.

Помимо таких важных показателей, как относительная и абсолютная масса печени животных, также был измерен объем этого органа. Новый показатель позволяет вычислить плотность органа, чего ранее в литературе не встречалось. По нашему мнению, исследование такого показателя, как плотность органа животного, является достаточно важным, поскольку плотность органа зависит от его структуры и косвенно отражает его физиологическое состояние.

Согласно полученным данным, значения плотности печени животных контрольной группы, а также опытных групп cv-150 и cv-140 не имеют достоверных отличий в сравнении с интактными крысами. Плотность печени групп cv-083 и jen09-039 существенно выше, чем в группе интактных животных – 1.10 и 1.08 г/см³ соответственно против 1.03 г/см³ в интактной группе.

Результаты визуального осмотра печени экспериментальных животных представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, патологических изменений в интактной группе зарегистрировано не было. Печень этих животных имела нормальную

According to the data obtained, the liver density values of animals in the control group, as well as experimental groups cv-150 and cv-140, have no significant differences in comparison with intact rats. The liver density of rats in the cv-083 and jen09-039 groups is significantly higher than in the group of intact animals. Their values were 1.10 and 1.08 g/cm³, respectively, versus 1.03 g/cm³ in the intact group.

The results of visual observation of the liver of experimental animals are presented in Table 2.

As can be seen from Table 2, no pathological changes were registered in the group of intact animals. The liver of these animals was of a normal dark crimson color. In the control group, pathological changes were found in 88.9% of cases, and in 77.8% of cases, the liver of rats of the control group had a whitish gray color, which is characteristic of cholestatic hepatitis caused by corticosteroids [25].

As compared to the control group parameters, there were no statistically significant differences in the experimental group jen09-039 – the per cent of animals with pathological liver changes in this group was 84.6. In the experimental group cv-083, pathological liver changes characteristic of cholestatic hepatitis were found in 28.6% of cases. In the groups of experimental animals treated with the partially hydrogenated pyridines cv-150 and cv-140, pathological changes occurred in 41.2 and 47.1% of cases, respectively, and the presence of only whitish color of the organ when using the compound cv-083 – in 29.4% of cases.

CONCLUSION

According to observations of metabolic and psychosomatic changes during the experiment, there was a positive dynamic of changes in groups of animals treated with the studied cv-150 and cv-140 compounds. An important factor is the absence of mortality in these groups. Necroptic study confirms the hepatoprotective activity of these compounds. The cv-083 compound also had a positive effect on the liver of the animals; however, the high mortality and the maximum liver density in this group cast a doubt on the feasibility of its use as a hepatoprotector in steroid-induced diabetes in the future. The jen09-039 compound did not have a positive effect on the course of dexamethasone-induced diabetes.

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

Таблица 2. Результаты некротического исследования печени лабораторных животных со стероидным сахарным диабетом и фармакокоррекцией производными цианотиоацетамида – частично гидрированными пиридинами
Table 2. Results of necroptic study of the liver of laboratory animals with steroid DM and treatment with cyanothioacetamide derivatives – partially hydrogenated pyridines

Группа животных Animals	Норма Standard	Неравномерная расцветка Uneven color	Наличие инфильтрата Presence of infiltration	Белесая окраска Whitish color	Всего Total
Интактная / Intact	12	0	0	0	12
Контрольная / Control	1	1	1	7	9
Опытные / Experimental:					
cv-150	10	1	1	5	17
cv-140	9	1	2	5	17
cv-083	10	0	0	4	14
jen09-039	2	0	3	8	13

темно-малиновую окраску. В контрольной группе патологические изменения проявились в 88.9 % случаев, причем в 77.8 % случаев печень у крыс из контрольной группы имела белесо-серую окраску, что характерно для холестатического гепатита, вызываемого глюкокортикоستيоидами [25].

Достоверно значимых различий в сравнении с показателями контрольной группы в опытной группе jen09-039 не наблюдалось – процент животных с обнаруженными патологическими изменениями печени в этой группе составил 84.6. В опытной группе cv-083 патологические изменения печени, характерные для холестатического гепатита, наблюдались в 28.6 % случаев. В опытных группах животных, получавших частично гидрированные пиридины cv-150 и cv-140, патологические изменения встречались в 41.2 и 47.1 % случаев соответственно, а наличие только белесой окраски при использовании соединения cv-083 – в 29.4 % случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно наблюдениям за метаболическими и психосоматическими изменениями в ходе эксперимента, имела место положительная динамика изменений в группах животных, получавших фармакокоррекцию исследуемыми соединениями cv-150 и cv-140. Важным фактором является отсутствие смертности в этих группах. Некроптические исследования подтверждают гепатопротекторную активность этих соединений. Вещество cv-083 также оказывает положительное воздействие на печень животного, однако высокая смертность и максимальный показатель плотности печени в этой группе ставит под сомнение целесообразность его использования в качестве гепатопротектора при стероидном сахарном диабете в будущем. Соединение jen09-039 не оказывает положительного влияния на течение дексаметазонового сахарного диабета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hwang J.L., Weiss R.E. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014;30(2):96-102. DOI: 10.1002/dmrr.2486.
2. Абылайұлы Ж., Большакова С.В., Есиркепова Г.С. и др. Гормон метилпреднизолон как фактор риска развития стероидного сахарного диабета у пациентов с ревматоидным артритом // *Вестн. Казахского национального мед. ун-та.* 2018;2:484-486.
3. Gonzalez-Gonzalez J.G., Mireles-Zavala L.G., Rodriguez-Gutierrez R. et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013;5:18. DOI: 10.1186/1758-5996-5-18.

REFERENCES

1. Hwang J.L., Weiss R.E. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014;30(2):96-102. DOI: 10.1002/dmrr.2486.
2. Abylaiuly Zh., Bolshakova S.V., Yessirkepova G.S. et al. Hormone methylprednisolone as a risk factor for the development of diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik KazNMU.* 2018;2:484-486. (In Russ.)
3. Gonzalez-Gonzalez J.G., Mireles-Zavala L.G., Rodriguez-Gutierrez R. et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013;5:18. DOI: 10.1186/1758-5996-5-18.

4. van Raalte D.H., Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? // *Neth. J. Med.* 2014;72(2):62-72.
5. Макарова Е.В., Тюрикова Л.В., Любавина Н.А. Применение системных кортикостероидов при новой коронавирусной инфекции (с позиций международных и российских рекомендаций) // *Мед. альманах.* 2021;1(66):74-82.
6. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations // *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(4):303-310. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
7. Андреева А.В., Маркова Т.Н., Анциферов М.Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19 // *Доктор.ру.* 2021;20(2):11-20. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20.
8. Daousi C., Casson I.F., Gill G.V. et al. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors // *Postgrad. Med. J.* 2006;82(966):280-284. DOI: 10.1136/pmj.2005.039032.
9. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Алиева А.В. и др. Гипергликемии на фоне терапии COVID-19-ассоциированной пневмонии глюкокортикоидами // *Juvenis scientia.* 2021;7(2):5-11. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_2_5-11.
10. Pérez A., Ramos A., Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients // *Am. J. Ther.* 2020;27(1):e71-e78. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001078.
11. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021;17(1):11-30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4.
12. Кривоколыско Б.С., Бибик Е.Ю., Золотарева М.В. и др. Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на органомерические показатели печени крыс с острым тетрахлорметановым гепатитом // *Морфологич. альманах им. В.Г. Ковешникова.* 2019;17(2):29-33.
13. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Бурдейная А.А. и др. Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени // *Кубанский науч. мед. вестн.* 2019;26(2):106-114. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114.
14. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Петлюк Е.П. и др. Изучение влияния частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с острым тетрациклиновым гепатитом // *Вестн. Волгоградск. гос. мед. ун-та.* 2019;2(70):42-46. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-42-46.
15. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Мязина А.В. и др. Оценка соматической боли в формалиновом тесте при использовании новых производных 1,4-дигидропиридинов // *Морфологич. альманах им. В.Г. Ковешникова.* 2021;19(1):8-16.
16. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Мязина А.В. и др. Анальгетическая активность производных 1,4-дигидропиридинов в тесте тепловой иммерсии хвоста // *Современные достижения химико-биологических наук в профилакти-*
4. Van Raalte D.H., Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Neth. J. Med.* 2014;72(2):62-72.
5. Makarova E.V., Tyurikova L.V., Lyubavina N.A. The use of systemic corticosteroids in new coronavirus infection (from the standpoint of international and Russian recommendations). *Medical Almanac.* 2021;1(66):74-82. (In Russ.)
6. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(4):303-310. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
7. Andreeva A.V., Markova T.N., Antsiferov M.B. Management of patients with diabetes mellitus and COVID-19. *Doctor.ru.* 2021;20(2):11-20. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20. (In Russ.)
8. Daousi C., Casson I.F., Gill G.V. et al. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad. Med. J.* 2006;82(966):280-284. DOI: 10.1136/pmj.2005.039032.
9. Alimov A.V., Khaydarova F.A., Aliyeva A.V. et al. Hyperglycemia on the background of treatment of COVID-19-associated pneumonia using glucocorticoids. *Juvenis scientia.* 2021;7(2):5-11. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_2_5-11. (In Russ.)
10. Pérez A., Ramos A., Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients. *Am. J. Ther.* 2020;27(1):e71-e78. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001078.
11. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021;17(1):11-30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4.
12. Krivokolysko B.S., Bibik E.Yu., Zolotarevskaya M.V. et al. Effects of partially hydrogenated pyridines derivatives of cyanthioacetamide on organometric parameter of rats' liver with acute tetrachloromethane hepatitis. *V.G. Koveshnikov Morphological Almanac.* 2019;17(2):29-33. (In Russ.)
13. Bibik E.Yu., Krivokolysko B.S., Burdeynaya A.A. et al. Effects of partially hydrogenated pyridines (cyanthioacetamide derivatives) on the blood of rats with combined paracetamol-alcoholic liver injury. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2019;26(2):106-114. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114. (In Russ.)
14. Bibik E.Yu., Krivokolysko B.S., Petlyuk E.P. et al. Research the influence of partially hydrogenated pyridines, derivatives of cyanthioacetamide, on blood indicators of rats with acute tetracycline hepatitis. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2019;2(70):42-46. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-42-46. (In Russ.)
15. Bibik E.Yu., Krivokolysko D.S., Myazina A.V. et al. Estimation of somatic pain in formalin test using new derivatives 1,4-dihydrothiopyridines. *V.G. Koveshnikov Morphological Almanac.* 2021;19(1):8-16. (In Russ.)
16. Bibik E.Yu., Krivokolysko D.S., Myazina A.V. et al. (2021). Analgesic activity of 1,4-dihydrothiopyridine derivatives in the tail-immersion test. In *Modern Achievements of Chemical and Biological Sciences in Preventive and Clinical Medicine.* Collection of Scientific Papers of the 2nd All-Russian Scientific and Practi-

- ческой и клинической медицине: сб. науч. тр. 2-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 2–3 декабря 2021 г.). СПб., 2021. С. 36–42.
17. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Батищева Г.А. и др. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридинов как потенциальных средств с противовоспалительной активностью: рандомизированное контролируемое исследование // Кубанский науч. мед. вестн. 2022;29(1):77-95. DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95.
 18. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Мязина А.В. и др. Определение потенциальной противовоспалительной активности новых производных 1,4-дигидропиридинов // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сб. науч. тр. 2-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 2–3 декабря 2021 г.). СПб., 2021. С. 29–35.
 19. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В. и др. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина // Бюл. сибирск. медицины. 2019;18(3):21-28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28.
 20. Bibik E., Yaroshevskaya O., Yeryomin A. et al. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5] tiadiazine derivatives // Res. Results Pharmacol. 2017;3(4):20-25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25.
 21. Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules // Bioinformatics. 2013;29(23):3073-3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540.
 22. Чуканова Г.Н., Дворацка М., Исакова С.С., Курмамбаев Е.Ж. Моделирование сахарного диабета 2 типа для изучения лекарственных средств с антидиабетической активностью // Наука и здравоохранение. 2014;4:4-8.
 23. Тильченко Д.А., Бибик Е.Ю., Салтан И.Ю. Методика волюметрии внутренних органов лабораторных животных и перспектива ее использования при изучении количественных характеристик органо-метрических показателей печени крыс // Морфол. альманах им. В.Г. Ковешникова. 2022;1:57-62.
 24. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев, 1983.
 25. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник / под ред. В.С. Паукова. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 880 с.
- cal Conference with International Participation (Saint Petersburg, December 2–3, 2021). Saint Petersburg. P. 36–42. (In Russ.)
17. Bibik E.Yu., Krivokolysko D.S., Batishcheva G.A. et al. Study of novel 1,4-dihydropyridine derivatives as prospective anti-inflammatory remedies: a randomised controlled trial. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022;29(1):77-95. DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95. (In Russ.)
 18. Bibik E.Yu., Krivokolysko D.S., Myazina A.V. et al. (2021). Determining the potential anti-inflammatory activity of new derivatives of 1,4-dihydropyridines. In *Modern Achievements of Chemical and Biological Sciences in Preventive and Clinical Medicine*. Collection of Scientific Papers of the 2nd All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation (Saint Petersburg, December 2–3, 2021). Saint Petersburg. P. 29–35. (In Russ.)
 19. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V. et al. Studying the adaptogenic activity of a series of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5] thiadiazine derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3):21-28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28. (In Russ.)
 20. Bibik E., Yaroshevskaya O., Yeryomin A. et al. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5] tiadiazine derivatives. *Res. Results Pharmacol*. 2017;3(4):20-25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25.
 21. Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073-3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540.
 22. Chukanova G.N., Dworacka M., Iskakova S.S., Kurmambaev Ye.Zh. Modeling of type 2 diabetes mellitus is a necessary foundation for study of medicinal products with antidiabetic potency. *Science and Healthcare*. 2014;4:4-8. (In Russ.)
 23. Tilchenko D.A., Bibik E.Yu., Saltan I.U. The method of volumetry of the internal organs of laboratory animals and the perspective of its use in the study of quantitative characteristics of organometric indicators of the liver of rats. *V.G. Koveshnikov Morphological Almanac*. 2022;1:57-62. (In Russ.)
 24. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zahariya E.A., Zapadnyuk B.V. (1983). *Laboratory Animals. Breeding, Care, Use in the Experiment*. Kyiv. (In Russ.)
 25. Strukov A.I., Serov V.V. (2015). *Pathological Anatomy. Textbook* / ed. V.S. Paukov. 6th ed., revised. Moscow: GEOTAR-Media. 880 p. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Tilchenko – Assistant, Departments of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0001-7849-3093.

Elena Yu. Bibik – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Departments of Fundamental and Clinical Pharmacology, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0001-7470-608X.

Konstantin A. Frolov – Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Departments of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, St. Luka Lugansk State Medical University; Chief Engineer, Chemex Scientific Lab,

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тильченко Дмитрий Александрович – ассистент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск, Россия. ORCID: 0000-0001-7849-3093.

Бибик Елена Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР «Луганский государ-

ственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск, Россия. ORCID: 0000-0001-7470-608X.

Фролов Константин Александрович – канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; главный инженер научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) «Химэкс» ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет им. Владимира Даля», Луганск, Россия. ORCID: 0000-0002-8045-7582.

Доценко Виктор Викторович – д-р хим. наук, профессор кафедры органической химии и технологий ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия; ведущий научный сотрудник НИЛ «Химэкс» ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет им. Владимира Даля», Луганск, Россия. ORCID: 0000-0001-7163-0497.

Кривоколыско Сергей Геннадиевич – д-р хим. наук, профессор, старший научный сотрудник, научный руководитель НИЛ «Химэкс» ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный университет им. Владимира Даля»; заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск, Россия. ORCID: 0000-0001-9879-9217.

Батищева Галина Александровна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия. ORCID: 0000-0003-4771-7466.

Кетова Елена Сергеевна – врач-эндокринолог ООО «Клиника ДерматоОнкологии и Косметологии», Воронеж, Россия. ORCID: 0000-0002-4595-8103.

Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0002-8045-7582.

Viktor V. Dotsenko – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Departments of Organic Chemistry and Technology, Kuban State University, Krasnodar, Russia; Leading Researcher, Chemex Scientific Lab, Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0001-7163-0497.

Sergey G. Krivokolysko – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Senior Researcher, Academic Advisor, Chemex Scientific Lab, Vladimir Dahl Lugansk State University; Head, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0001-9879-9217.

Galina A. Batishcheva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Clinical Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia. ORCID: 0000-0003-4771-7466.

Elena S. Ketova – Endocrinologist, Clinic of Dermatooncology and Cosmetology, LLC, Voronezh, Russia. ORCID: 0000-0002-4595-8103.

Сравнительный анализ динамики клинико-функциональных особенностей метаболического синдрома у больных ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Е.Б. Клестер, В.А. Елыкомов, К.В. Клестер

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

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . На сегодняшний день установлено, что факторами риска развития новой коронавирусной инфекции (НКИ), помимо пожилого возраста и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), являются метаболические заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), объединенные понятием «метаболический синдром» (МС). В то же время НКИ способствует возникновению и утяжелению клинических проявлений МС. Аналогично восстановлению дыхательной функции у лиц, перенесших НКИ, представляется актуальным анализ нарушений углеводного и липидного обменов в отдаленном периоде после перенесенной острой НКИ у больных ХОБЛ.

Ц е л ь . Изучить в сравнительном аспекте динамику клинических и функциональных характеристик метаболического синдрома у больных ХОБЛ, перенесших НКИ.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Под наблюдением в течение 12 мес в терапевтическом отделении КГБУЗ «Городская поликлиника № 9» г. Барнаула находилось 385 амбулаторных больных ХОБЛ, которые были разделены на 2 группы: I группа – 55 больных без МС, II группа – 330 больных с МС. При оценке распределения больных по полу большинство составляли мужчины. Средний возраст пациентов I группы составил 65.2 ± 11.1 года, II группы – 63.7 ± 9.8 года ($p_{I-II} > 0.05$). Группу III (сравнения) составили 120 пациентов с МС без ХОБЛ, сопоставимых по возрасту и полу. У всех больных проводились сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные (оценка состояния углеводного, липидного обменов, печени и почек) и инструментальные (электрокардиография, эхокардиография) исследования; оценивались демографические показатели, фактор курения, длительность ХОБЛ, наличие осложнений и коморбидной патологии.

Р е з у л ь т а т ы . НКИ выявлена у 15 (27.3 %) больных I группы, у 169 (51.2 %) больных II группы ($p_{I-II} < 0.05$). В контрольной группе НКИ диагностирована у 52 (43.3 %) больных ($p_{II-III} > 0.05$). Постковидный синдром (NICE, 2020) диагностирован у 6.7 % пациентов I группы, у 34.3 % пациентов II группы ($p < 0.05$) и у 18.4 % пациентов III группы ($p > 0.05$). Выявлена прямая сильная корреляционная связь возникновения постковидного синдрома с выраженностью нарушений углеводного обмена по значениям индекса висцерального ожирения и индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) ($r = 0.74$ и 0.72 соответственно; $p < 0.05$). По большинству клинических и лабораторных показателей отрицательная динамика сохранялась до 6-го месяца с улучшением к 12-му месяцу: уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и глюкозы снизился, индекс массы тела без жира (FFMI) увеличился ($p < 0.05$), однако число больных с высоким нормальным артериальным давлением и АГ статистически значимо увеличилось к 12-му месяцу после перенесенной НКИ, достигая 92.4 % у пациентов II группы ($p < 0.05$).

З а к л ю ч е н и е . НКИ чаще диагностирована у больных с МС на фоне ХОБЛ, при наличии факторов риска: пожилой возраст, ХОБЛ, ожирение, АГ. Постковидный синдром выявлен у каждого третьего пациента с МС на фоне ХОБЛ с положительной динамикой нарушения углеводного и липидного обменов к 12-му месяцу наблюдения. АГ с развитием осложнений (диастолическая дисфункция, абдоминальное ожирение и ассоциированная НАЖБП) характеризовалась неблагоприятным, прогрессирующим течением у пациентов с МС на фоне ХОБЛ в отдаленном периоде после перенесенной НКИ, что обуславливает необходимость раннего начала терапии коморбидной патологии.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая обструктивная болезнь легких, новая коронавирусная инфекция.

Образец цитирования: Клестер Е.Б., Елыкомов В.А., Клестер К.В. Сравнительный анализ динамики клинико-функциональных особенностей метаболического синдрома у больных ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):132-148. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-132-148

Поступила в редакцию 16.02.2023
Прошла рецензирование 09.03.2023
Принята к публикации 17.03.2023

Автор, ответственный за переписку
Клестер Елена Борисовна: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40.
E-mail: klester@bk.ru

Received 16.02.2023
Revised 09.03.2023
Accepted 17.03.2023

Corresponding author
Elena B. Klester: Altai State Medical University, 40, Lenina prosp., Barnaul, 656038, Russia.
E-mail: klester@bk.ru

Comparative analysis of the dynamics of clinical and functional features of the metabolic syndrome in COPD patients who had a novel coronavirus infection

E.B. Klester, V.A. Elykomov, K.V. Klester

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . To date, it has been established that risk factors for the development of a novel coronavirus infection (NCI), in addition to advanced age and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), are metabolic diseases such as obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension (AH), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), united by the notion of “metabolic syndrome” (MS). At the same time, NCI contributes to the onset and aggravation of the clinical manifestations of MS. Similar to the restoration of respiratory function in subjects who had NCI, it seems relevant to analyze the disorders of carbohydrate and lipid metabolism in the long-term period after acute NCI in COPD patients.

A i m . To study in a comparative aspect the dynamics of clinical and functional characteristics of the metabolic syndrome in COPD patients who had NCI.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . We observed for 12 months in the Therapeutic Department of the City Health Centre No. 9, Barnaul, 385 COPD patients, which were divided into 2 groups: group I – 55 patients without MS, group II – 330 patients with MS. When assessing the distribution of patients by sex, the majority were men. The mean age of patients in group I was 65.2 ± 11.1 years; in group II – 63.7 ± 9.8 years ($p_{I-II} > 0.05$). Group III (comparison) consisted of 120 patients with MS without COPD, comparable in age and gender. Complaints, anamnestic data of all patients were collected. Physical examination, laboratory (assessment of carbohydrate, lipid metabolism, liver and kidney function) and clinical (electrocardiography, echocardiography) examinations were carried out. Demographic indicators, smoking habit, duration of COPD, presence of complications and comorbidities were assessed.

R e s u l t s . NCI was detected in 15 (27.3%) patients of group I, in 169 (51.2%) patients of group II ($p_{I-II} < 0.05$). In the comparison group, NCI was diagnosed in 52 (43.3%) patients ($p_{II-III} > 0.05$). Post-COVID syndrome (NICE, 2020) was diagnosed in 6.7% of patients in group I, in 34.3% of patients in group II ($p < 0.05$), and in 18.4% of patients in group III ($p > 0.05$). A direct strong correlation was found between the occurrence of post-COVID syndrome and the severity of carbohydrate metabolism disorders according to the values of the visceral adiposity index (VAI) and the insulin resistance index (HOMA-IR) ($r = 0.74$ and 0.72 , respectively; $p < 0.05$). For most clinical and laboratory indicators, the negative dynamics persisted until the 6th month with improvement by the 12th month: the levels of high-density lipoprotein cholesterol and glucose decreased, the fat free mass index (FFMI) increased ($p < 0.05$), however, the number of patients with high normal blood pressure and AH increased statistically significantly by the 12th month after NCI, reaching 92.4% in group II ($p < 0.05$).

C o n c l u s i o n . NCI is more often diagnosed in patients with MS in combination with COPD, in the presence of risk factors: advanced age, COPD, obesity, AH. Post-COVID syndrome was detected in every third patient with MS and COPD with the positive dynamics of carbohydrate and lipid metabolism disorders by the 12th month of the follow-up. AH with the development of complications (diastolic dysfunction, abdominal obesity, and associated NAFLD) was characterized by an unfavorable, progredient course in patients with MS in combination with COPD in the long-term period after NCI, which necessitates early initiation of therapy for comorbidities.

Keywords: metabolic syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, novel coronavirus infection.

Citation example: Klester E.B., Elykomov V.A., Klester K.V. Comparative analysis of the dynamics of clinical and functional features of the metabolic syndrome in COPD patients who had a novel coronavirus infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):132-148. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-132-148

ВВЕДЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с обструкцией ≥ 2 -й степени среди лиц старше 40 лет составляет более 15 % – данная патология занимает лидирующие позиции в структуре легочных заболеваний (около 90 %) [1]. Абдоминальное ожирение

INTRODUCTION

According to epidemiologic research, the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with airflow obstruction ≥ 2 grade among people over 40 years of age is more than 15% – this pathology occupies a leading position in the structure of pulmonary diseases (about 90%) [1]. Abdominal obesity (AO) is observed in 75% of patients with

(АО) наблюдается у 75 % пациентов с ХОБЛ и ассоциировано с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, дислипидемия и диабет, объединенными понятием «метаболический синдром» (МС) [2, 3]. МС у больных ХОБЛ увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) в 5 раз и удваивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение следующих 5–10 лет [4]. Появление нового штамма коронавируса в декабре 2019 г. способствовало утяжелению проблемы метаболического синдрома у больных ХОБЛ, что обусловлено схожестью клинических проявлений новой коронавирусной инфекции (НКИ), постковидного синдрома и ХОБЛ, сложностью диагностики, потенциальной тяжестью течения и взаимоотягощением этих патологий. Больные ХОБЛ, инфицированные SARS-CoV-2, представляют собой уязвимую группу с осложненным течением коморбидной, прежде всего сердечно-сосудистой, патологии и часто неблагоприятным исходом болезни [5, 6]. В этой связи представляется актуальным провести анализ клинической картины метаболического синдрома у больных ХОБЛ в постковидный период.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить в сравнительном аспекте динамику клинических и функциональных характеристик метаболического синдрома у больных ХОБЛ, перенесших НКИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на клинической базе Института клинической медицины, согласно плану научных исследований ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Под наблюдением в течение 12 мес в терапевтическом отделении КГБУЗ «Городская поликлиника № 9» г. Барнаула находились 385 амбулаторных больных ХОБЛ, которые были разделены на 2 группы: I группа – 55 больных без МС, II группа – 330 больных с МС. При оценке распределения больных по полу большинство составляли мужчины. Средний возраст пациентов I группы составил 65.2 ± 11.1 года, II группы – 63.7 ± 9.8 года ($p_{I-II} > 0.05$). Группу III (сравнения) составили 120 пациентов с МС без ХОБЛ, сопоставимых по возрасту и полу.

Критерии включения: подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании; больные ХОБЛ, как при

COPD and is associated with concomitant diseases such as hypertension, dyslipidemia and diabetes, united by the notion of “metabolic syndrome” (MS) [2, 3]. MS in COPD patients increases the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) by 5 times and doubles the risk of cardiovascular disease over the next 5–10 years [4]. The emergence of a new strain of coronavirus in December 2019 contributed to the aggravation of the problem of metabolic syndrome in COPD patients, which is due to the similarity of the clinical manifestations of a novel coronavirus infection (NCI), post-COVID syndrome and COPD, the complexity of diagnosis, the potential severity of the course, and the mutual aggravation of these pathologies. COPD patients infected with SARS-CoV-2 represent a vulnerable group with a complicated course of comorbid, primarily cardiovascular, pathology and often an unfavorable outcome of the disease [5, 6]. In this regard, it seems relevant to analyze the clinical picture of the metabolic syndrome in COPD patients during the post-COVID period.

AIM OF THE RESEARCH

To study in a comparative aspect the dynamics of clinical and functional characteristics of the metabolic syndrome in patients with COPD who had NCI.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out at the clinical base of the Institute of Clinical Medicine, according to the research plan of the Altai State Medical University. We observed 385 COPD patients on an outpatient basis for 12 months in the Therapeutic Department of the City Health Centre No. 9, Barnaul. They were divided into 2 groups: group I – 55 patients without MS, group II – 330 patients with MS. When assessing the distribution of patients by sex, the majority were men. The mean age of patients in group I was 65.2 ± 11.1 years; in group II – 63.7 ± 9.8 years ($p_{I-II} > 0.05$). Group III (comparison) consisted of 120 patients with MS without COPD, comparable in age and sex.

Inclusion criteria: signed voluntary consent of the patient to participate in the study; patients with COPD, both in the presence and in the absence of concomitant pathology.

Exclusion criteria: severe cardiovascular diseases (acute myocardial infarction (AMI), class III–IV angina pectoris, unstable angina pectoris); T1DM, T2DM with HbA1c $> 9\%$; circulatory decompensation (class III chronic heart failure (CHF)); malignant neoplasms; liver and kidney diseases in the stage of decompensation; taking systemic steroids;

наличии, так и при отсутствии сопутствующей патологии.

Критерии не включения: тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (острый инфаркт миокарда (ОИМ), стенокардия напряжения III–IV функционального класса, нестабильная стенокардия); СД1, СД2 с уровнем HbA1c > 9 %; декомпенсации кровообращения (III стадия хронической сердечной недостаточности (ХСН)); злокачественные новообразования; заболевания печени и почек в стадии декомпенсации; прием системных стероидов; злоупотребление алкоголем; патология опорно-двигательного аппарата с нарушением функции.

В исследование включались пациенты с ранее диагностированной ХОБЛ, соответствующей критериям Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ, пересмотр 2018 г. [7]. Метаболический синдром диагностирован согласно рекомендациям Международной федерации диабета (2006) [8], при наличии АО с окружностью талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин в сочетании как минимум с двумя из следующих четырех факторов:

- 1) повышение триглицеридов (ТГ) ≥ 1.7 ммоль/л;
- 2) снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1.03 ммоль/л у мужчин и < 1.29 ммоль/л у женщин или лечение нарушений липидного обмена;
- 3) повышение артериального давления (АД): систолическое (САД) ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое (ДАД) ≥ 85 мм рт. ст. или лечение АГ;
- 4) повышение глюкозы венозной крови ≥ 5.6 ммоль/л натощак или ранее диагностированный СД2.

Диагностика и лечение НКИ проводилось в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальными на момент оказания первичной медико-санитарной помощи [9, 10].

У всех пациентов проводился сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр. Антропометрическое исследование включало определение индекса массы тела (ИМТ), отношения объема талии/объем бедер (ОТ/ОБ), оценку кардиометаболического риска. Индекс коморбидности оценивали по М.Е. Charlson et al. (1987) в модификации R.A. Deyo et al. (1992). Проводилась лабораторная диагностика нарушений углеводного и липидного обменов, функции печени, почек. Определяли композиционный состав организма биоимпедансным методом. Оценка индекса висцерального ожирения (ИВО, VAI) проводили с

alcohol abuse; pathology of the musculoskeletal system with impaired function.

The study included patients with previously diagnosed COPD that met the criteria for the National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of COPD, 2018 revision [7]. Metabolic syndrome is diagnosed according to the recommendations of the International Diabetes Federation (2006) [8], in the presence of AO with a waist circumference of more than 80 cm in women and more than 94 cm in men, in combination with at least two of the following four factors:

- 1) elevated triglycerides (TG) ≥ 1.7 mmol/l;
- 2) elevated level of high-density lipoproteins (HDL) < 1.03 mmol/l in men and < 1.29 mmol/l in women or lipid metabolism disorder treatment;
- 3) elevated blood pressure (BP): systolic (SBP) ≥ 130 mm Hg and/or diastolic (DBP) ≥ 85 mm Hg or treatment of hypertension;
- 4) elevated fasting venous blood glucose ≥ 5.6 mmol/l or previously diagnosed T2DM.

Diagnosis and treatment of NCI was carried out in accordance with the Interim Guidelines for Prevention, Diagnosis and Treatment of a Novel Coronavirus Infection (COVID-19), relevant at the time of provision of primary health care [9, 10].

Complaints, anamnestic data were collected from all patients. Physical examination was carried out. An anthropometric study included determination of body mass index (BMI), waist-hip ratio (W/H), assessment of cardiometabolic risk. The Charlson comorbidity index was determined using the modification by R.A. Deyo et al. (1992). Laboratory diagnostics of disorders of carbohydrate and lipid metabolism, liver and kidney function was carried out. The body composition was determined by the bioimpedance method. The visceral adiposity index (VAI) was determined taking into account gender differences. The fatty liver index (FLI) was calculated; liver fibrosis was assessed by the NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) fibrosis score. Clinical examination for all patients included electrocardiography, echocardiography.

Statistical processing of data obtained was carried out using the methods of variation statistics on Statistica 8.0 software with a preliminary analysis of the distribution of all studied indicators. Statistical analysis of data was carried out using Statistica for Windows v.11.0. For a comparative analysis of normally distributed data, the analysis of variance (ANOVA) was used. To compare non-parametric indices between two independent groups, the Mann-Whitney test was used; for several groups – the Kruskal-Wallis test. The χ^2 test was used to compare the

учетом гендерных различий. Рассчитывали индекс стеатоза печени (FLI), фиброз печени оценивали по шкале фиброза печени (NAFLD fibrosis score). Инструментальное исследование для всех пациентов включало проведение электрокардиографии, эхокардиографии.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета программ Statistica 8.0 с предварительным анализом закона распределения всех изучаемых параметров. Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы Statistica for Windows v.11.0. Для сравнительного анализа числовых данных при нормальном их распределении использовали метод дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения непараметрических параметров между двумя независимыми группами применяли критерии Манна – Уитни, для нескольких групп – метод Краскела – Уоллиса. Для сравнения частот бинарного признака использовали критерий χ^2 . Для таблиц сопряженности с 1-й степенью свободы (2×2) применяли поправку Йейтса, а если ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности было менее 5 – точный критерий Фишера (F), с указанием величины p для двухстороннего его варианта. Зависимость между различными показателями определяли путем корреляционного и регрессионного анализа с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r) и критерия ранговой корреляции Спирмена (R). Для всех видов анализа за уровень статистической значимости принимали $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

НКИ чаще выявлялась у больных II и III группы по сравнению с пациентами I группы, без статистически значимых различий возникновения НКИ среди II и III групп ($p > 0.05$). В то же время сохранение клинических проявлений в течение 12 нед после перенесенной НКИ (лонгковид) между I и II группами выявило статистические различия, и даже спустя 6 мес после перенесенной НКИ клинические проявления сохранялись у каждого третьего пациента II группы, у пациентов I и III групп лишь у 6.7 % ($p < 0.05$) и 18.4 % ($p > 0.05$) (рис. 1).

При динамическом наблюдении в течение года из исследования были исключены 14 пациентов: два – из-за беременности, два – в связи с отъездом в другой регион, три – в связи с выявленными после 1-го визита онкологическими

frequencies of a binary variable. For contingency tables with the 1st degree of freedom (2×2), the Yates's correction was applied, and if the expected number of observations in any of the contingency table cell was less than 5 – the Fisher's exact test (F), indicating the p value for its two-sided variant. The relationship between various indicators was determined by correlation and regression analysis with the calculation of the Pearson's (r) and Spearman's rank correlation (R) coefficients. For all types of analysis, $p < 0.05$ was taken as the level of statistical significance.

RESULTS

NCI was revealed more often in patients of groups II and III compared with patients of group I, without statistically significant differences in the occurrence of NCI among groups II and III ($p > 0.05$). At the same time, the persistence of clinical manifestations for 12 weeks after NCI (long COVID) between groups I and II revealed statistical differences, and even 6 months after NCI, the clinical manifestations persisted in every third patient of group II, in patient groups I and III only in 6.7% ($p < 0.05$) and 18.4% ($p > 0.05$) (Fig. 1).

During one year follow-up, 14 patients were excluded from the study: two due to pregnancy, two due to departure to another region, three due to malignant diseases diagnosed after the 1st visit, seven patients refused to participate in the study due to unwillingness to undergo laboratory and radiographic examination, all patients from group II.

The analysis of changes in the frequency of occurrence of MS components in COPD patients who had NCI was performed (Table 1).

A statistically significant decrease in AO, TG and HDL cholesterol was revealed 6 months after NCI, with an increase exceeding the pre-COVID level (according to TG and HDL cholesterol) by the end of the follow-up in patients of groups II ($p < 0.05$) and III. Negative dynamics characterized such indicators as an increase in the number of patients with SBP ≥ 130 mm Hg and/or DBP ≥ 85 mm Hg, and glucose > 5.6 mmol/l or T2DM during the first 6 months of the follow-up. In addition there was a trend towards a decrease in the number of patients with elevated glucose levels after 12 months. The number of patients with high normal BP and arterial hypertension (AH) increased progressively. The number of patients with hypertriglyceridemia did not change by the end of the follow-up which was unidirectional for all groups.

A comparative analysis of the main indicators of carbohydrate metabolism in the analyzed groups of

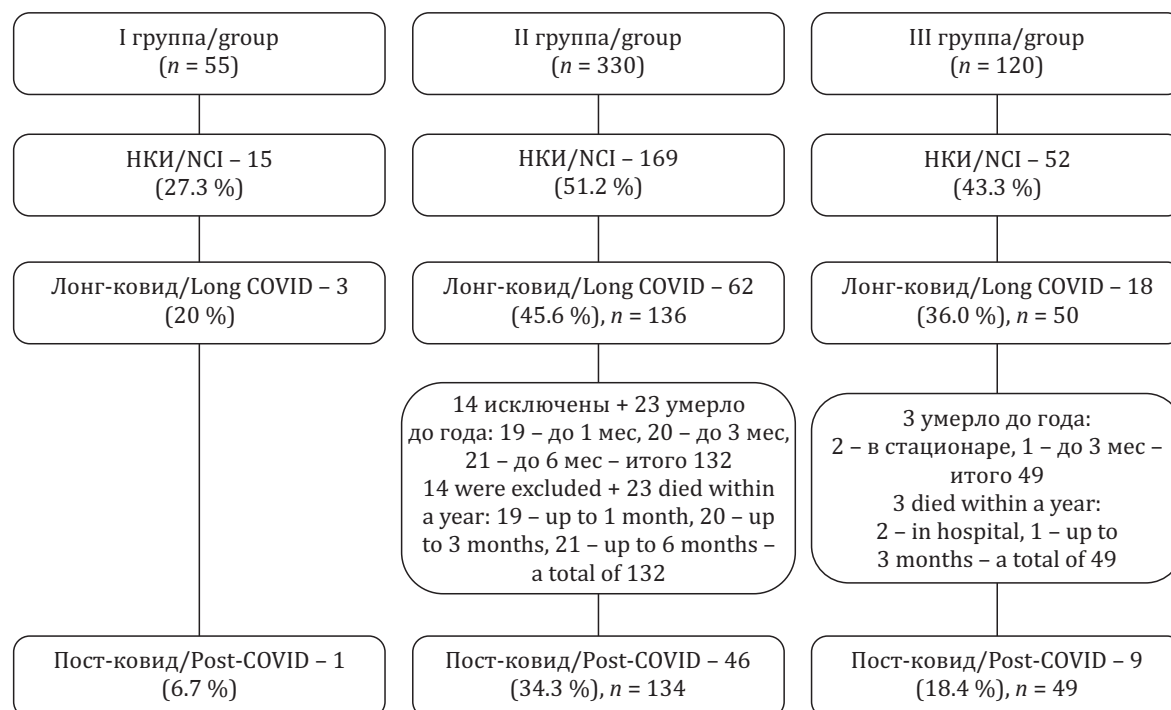


Рис. 1. Частота выявления последствий новой коронавирусной инфекции в наблюдаемых группах
Fig. 1. The frequency of sequelae of a novel coronavirus infection (NCI) in the observed groups

заболеваниями, семь пациентов отказались от участия в связи с нежеланием проходить лабораторные и рентгенологические исследования в динамике, все пациенты из II группы.

Проведен анализ изменений частоты встречаемости компонентов МС у больных ХОБЛ, перенесших НКИ (табл. 1).

Выявлено статистически значимое снижение АО, ТГ и холестерина (ХС) ЛПВП через 6 мес, с увеличением, превышающим доковидный уровень (по ТГ и ХС ЛПВП) к концу периода наблюдения у пациентов II ($p < 0.05$) и III групп. Отрицательная динамика характеризовала такие показатели, как увеличение числа больных с САД ≥ 130 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. и уровнем глюкозы > 5.6 ммоль/л или СД2 за первые 6 мес наблюдения, при этом отмечена тенденция к снижению количества пациентов с повышенным содержанием глюкозы через 12 мес. Число больных с высоким нормальным уровнем АД и артериальной гипертензией (АГ) прогрессивно увеличивалось. Число пациентов с гипертриглицеридемией не изменилось к концу периода наблюдения, что имело однонаправленный характер во всех наблюдаемых группах.

Проведен сравнительный анализ основных показателей углеводного обмена у анализируемых групп больных в динамике: до НКИ, через 6 и 12 мес после НКИ (табл. 2).

patients over time was carried out: before NCI, 6 and 12 months after NCI (Table 2).

It should be noted a decrease in BMI in patients of group I after 6 months, followed by an increase by the year of follow-up, while in patients of groups II and III, BMI elevates only after NCI, which is probably due to aggravation of MS – a statistically significant difference one year after NCI in group II, with a statistically significant decrease in FFMI by the end of the follow-up.

A statistically significant increase in WC, the visceral adiposity index, as well as indicators of carbohydrate metabolism (fasting glucose, HbA1c, HOMA-IR index) was found, which was most pronounced in patients of group II.

In our study, the fat free mass index (FFMI) tends to decrease, more pronounced in patients of group II – from 15.5 [15.2; 16.1] to 14.9 [14.6; 15.3] kg/m² ($p < 0.05$) – than in group I. These indicators are associated with HDL parameters in COPD. A decrease in fat free mass in COPD patients is often associated with loss of muscle and bone tissue which makes BMI of little value for COPD patients, since two patients with the same BMI can differ greatly in adipose tissue.

A direct strong correlation was found between the occurrence of post-COVID syndrome and the severity of carbohydrate metabolism disorders by the VAI and HOMA-IR ($r_{VAI} = 0.74$; $r_{HOMA-IR} = 0.72$; $p < 0.05$).

Таблица 1. Динамика изменений частоты встречаемости компонентов метаболического синдрома в анализируемых группах больных, *n* (%)**Table 1.** Dynamics of changes in the frequency of occurrence of metabolic syndrome components in the groups of patients, *n* (%)

Компоненты метаболического синдрома Metabolic syndrome components	Группа больных / Group			p
	I ХОБЛ / COPD	II ХОБЛ и МС / COPD and MS	III МС / MS	
Абдоминальное ожирение Abdominal obesity:				
до НКИ / before NCI	3 (20.0)	155 (100.0)	52 (100.0)	$p_{I-II} < 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$
через 6 мес / after 6 months	6 (40.0)	121 (90.3)★	43 (87.8)★	$p_{I-II} < 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$
через год / after 1 year	8 (53.3)	132 (100.0)*	49 (100.0)*	$p_{I-II} < 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$
ТГ > 1.7 ммоль/л / TG > 1.7 mmol/l:				
до НКИ / before NCI	9 (60.0)	100 (64.5)	30 (57.7)	$p_{I-II} > 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$
через 6 мес / after 6 months	6 (40.0)	65 (48.5)★	23 (46.9)	$p_{I-II} > 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$
через год after 1 year	9 (60.0)	89 (67.4)*	30 (61.2)	$p_{I-II} > 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$
ЛПВП < 1.03 ммоль/л у мужчин и < 1.29 ммоль/л у женщин HDL < 1.03 mmol/l in men and < 1.29 mmol/l in women:				
до НКИ	4 (26.7)	61 (39.4)	17 (32.7)	$p_{I-II} > 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$
через 6 мес	3 (20.0)	79 (59.0)★	19 (38.8)	$p_{I-II} < 0.05$ $p_{II-III} < 0.05$
через год	3 (20.0)	69 (52.3) ^Δ	17 (34.7)	$p_{I-II} < 0.05$ $p_{II-III} < 0.05$
САД ≥ 130 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. SBP ≥ 130 mm Hg and/or DBP ≥ 85 mm Hg:				
до НКИ / before NCI	6 (40.0)	127 (81.9)	37 (71.1)	$p_{I-II} < 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$
через 6 мес / after 6 months	9 (60.0)	119 (88.8)	38 (77.6)	$p_{I-II} < 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$
через год after 1 year	9 (60.0)	122 (92.4) ^Δ	39 (79.6)	$p_{I-II} < 0.05$ $p_{II-III} < 0.05$
Глюкоза > 5.6 ммоль/л или СД2 Glucose > 5.6 mmol/l or T2DM:				
до НКИ / before NCI	6 (40.0)	101 (65.2)	27 (51.9)	$p_{I-II} > 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$
через 6 мес / after 6 months	11 (73.3)	118 (88.1)★	39 (79.5)★	$p_{I-II} > 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$
через год after 1 year	7 (46.7)	101 (76.5)* ^Δ	33 (67.3)	$p_{I-II} < 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$

Примечания: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; МС – метаболический синдром; НКИ – новая коронавирусная инфекция; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

★ Статистически значимые различия между данными до и через 6 мес после НКИ; * статистически значимые различия между данными через 6 мес и через год после НКИ; ^Δ статистически значимые различия ($p < 0.05$) между данными до НКИ и через год наблюдений.

Notes: COPD – chronic obstructive pulmonary disease; MS – metabolic syndrome; NCI – novel coronavirus infection; TG – triglycerides; HDL – high-density lipoproteins; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; T2DM – type 2 diabetes mellitus.

★ Statistically significant differences between data before and 6 months after NCI; * statistically significant differences between data at 6 months after and one year after NCI; ^Δ statistically significant differences ($p < 0.05$) between data before NCI and one year after NCI.

Необходимо отметить снижение ИМТ у больных I группы через 6 мес с последующим увеличением к году наблюдений, в то время как у больных II и III групп ИМТ после НКИ только увеличивается, что, вероятно, связано с усугублением МС – статистически значимое отличие через год после НКИ во II группе, при статистически значимом уменьшении индекса массы тела без жира (FFMI) к концу периода наблюдения.

Установлено статистически значимое увеличение ОТ, индекса висцерального ожирения, а также лабораторных показателей углеводного обмена (уровня глюкозы натощак, HbA1c, индекса НОМА-IR), максимально выраженное у пациентов II группы.

В проведенном нами исследовании FFMI имеет тенденцию к снижению, более выраженное у пациентов II группы – от 15.5 [15.2; 16.1] до 14.9 [14.6; 15.3] кг/м² ($p < 0.05$), чем у I группы. Эти показатели ассоциированы с параметрами ЛПВП при ХОБЛ. Снижение безжировой массы у больных ХОБЛ часто сочетается с потерей мышечной и костной ткани, что делает ИМТ мало информативным у пациентов с ХОБЛ, поскольку два пациента с одинаковым ИМТ могут сильно различаться по жировой ткани.

Выявлена прямая сильная корреляционная связь возникновения постковидного синдрома с выраженностью нарушений углеводного обмена по индексам ИВО и НОМА-IR ($r_{\text{ИВО}} = 0.74$; $r_{\text{НОМА-IR}} = 0.72$; $p < 0.05$).

Проведен сравнительный анализ основных показателей сердечно-сосудистой системы и липидного обмена в анализируемых группах больных до НКИ, через 6 и 12 месяцев после (табл. 3).

Наряду с этим обнаружено, что у пациентов с нарушениями углеводного обмена регистрировалось увеличение средних значений как систолического (139 мм рт. ст. против 133.5 мм рт. ст. (I группа); 140 мм рт. ст. против 137 мм рт. ст. (II группа); 137 мм рт. ст. против 126 мм рт. ст. (III группа); $p < 0.001$), так и диастолического ($p < 0.001$) артериального давления за наблюдаемый период, при этом установлена прямая корреляционная связь между показателями САД и концентрацией глюкозы в плазме крови натощак ($r = 0.43$; $p = 0.04$) (см. табл. 3). Выявлена тенденция к увеличению ЧСС через 6 мес при снижении средних значений до доковидного уровня, однако достижения целевых показателей не произошло.

По тесту с 6-минутной ходьбой отмечено снижение толерантности к физической нагрузке,

A comparative analysis of the main indicators of the cardiovascular system and lipid metabolism was carried out in the groups of patients before NCI, 6 and 12 months after NCI (Table 3).

Along with this, it was found that in patients with disorders of carbohydrate metabolism, an increase in mean values both systolic (139 mm Hg versus 133.5 mm Hg (group I); 140 mm Hg versus 137 mm Hg (group II), 137 mm Hg versus 126 mm Hg (group III; $p < 0.001$) and diastolic ($p < 0.001$) blood pressure over follow-up was recorded, while a direct correlation was revealed between SBP indicators and fasting plasma glucose concentration ($r = 0.43$; $p = 0.04$) (see Table 3). There was a trend towards an increase in heart rate after 6 months with a decrease in mean values to the pre-COVID level but the target indicators were not achieved.

According to the 6-minute walk test, a decrease in exercise tolerance was noted, reaching statistically significant differences only in patients of group II – from 305 m to 270 m after 6 months with a slight deterioration in a year – 264 m. In patients of group I and III, statistically significant differences were not recorded.

Comorbidities, assessed by the Charlson comorbidity index, are more often diagnosed in patients of group II (see Table 3).

A moderately strong direct correlation was found between the level of cardiometabolic risk (CMDs system score) and creatinine with the frequency of post-COVID syndrome ($r_{\text{creatinine}} = 0.56$; $r_{\text{CMD}} = 0.63$; $p < 0.05$).

There was a strong direct correlation between the severity of NCI and age ($r = 0.72$; $p < 0.05$), waist circumference ($r = 0.83$; $p < 0.05$), Charlson comorbidity index ($r = 0.76$; $p < 0.05$), a medium strength direct correlation – with the indicators of the VAI ($r = 0.57$; $p < 0.05$) and glucose level ($r = 0.63$; $p < 0.05$), moderate strength with BMI ($r = 0.47$; $p < 0.05$) and indicators of SBP ($r = 0.39$; $p < 0.05$), TG ($r = 0.41$; $p < 0.05$), and HDL cholesterol ($r = 0.41$; $p < 0.05$) (see Tables 2, 3).

Using the values of WC, BMI, HDL, TG, VAI was determined. Correlation analysis showed that VAI directly depends on the presence of liver steatosis in a patient ($r = 0.63$; $p = 0.02$), WC value ($r = 0.54$, $p = 0.04$), fasting plasma glucose ($r = 0.55$, $p = 0.03$).

The correlation analysis revealed relationships between the CMDs and BMI score ($r = 0.58$, $p = 0.01$), WC ($r = 0.63$, $p = 0.007$), hepatic steatosis degree ($r = 0.62$, $p = 0.02$) in patients of group II. When analyzing hepatic steatosis and fibrosis, statistical differences between groups I and II were found only by steatosis and during the long-term period (one year after NCI).

Таблица 2. Динамика изменений основных показателей углеводного обмена в анализируемых группах больных
Table 2. Dynamics of changes in the main indicators of carbohydrate metabolism in the groups of patients

Показатель / Indicator	Группа больных / Group			χ^2, p
	I ХОБЛ / COPD	II ХОБЛ и МС / COPD and MS	III МС / MS	
ИМТ, кг/м² BMI, kg/m²:				
до НКИ / before NCI	25 [23; 26]	30 [29; 32]	32 [30; 33]	$\chi^2 = 18.0$ $p = 0.00$
через 6 мес / after 6 months	23 [21; 25]	31 [29; 32]	32 [31; 34]	$\chi^2 = 15.0$ $p = 0.00$
через год / after 1 year	24 [21; 25]	31 [30; 33] ^Δ	33 [31; 34]	$\chi^2 = 17.1$ $p = 0.00$
Окружность талии, см Waist circumference, cm:				
до НКИ / before NCI	87.5 [85; 90]	99 [96; 104]	100 [96; 104]	$\chi^2 = 8.35$ $p = 0.02$
через 6 мес / after 6 months	86.5 [85; 90]	100 [97;106]★	102 [98; 105]	$\chi^2 = 9.67$ $p = 0.01$
через год / after 1 year	87 [85; 90]	102 [99; 107] ^Δ	104 [99; 108] ^Δ	$\chi^2 = 10.7$ $p = 0.01$
FFMI, кг/м² kg/m²:				
до НКИ / before NCI	17.1 [16.9; 17.3]	15.5 [15.2; 16.1]	16.7 [15.6; 17.05]	$\chi^2 = 21.1$ $p = 0.00$
через 6 мес / after 6 months	16.9 [16.1; 17.3]	15.1 [14.7; 15.5]*	16.1 [15.3; 16.8]★	$\chi^2 = 30.6$ $p = 0.00$
через год / after 1 year	16.7 [16.1; 16.9] ^Δ	14.9 [14.6; 15.3]* ^Δ	15.6 [14.8; 16.7] ^Δ	$\chi^2 = 21.8$ $p = 0.00$
ИВО, баллы / VAI, points:				
до НКИ / before NCI	1.59 [1.11; 1.75]	2.38 [1.89; 2.37]	1.72 [1.54; 1.88]	$\chi^2 = 56.7$ $p = 0.00$
через 6 мес / after 6 months	1.59 [1.33; 1.75]	2.43 [2.23; 2.61]★	1.99 [1.79; 2.35]★	$\chi^2 = 39.3$ $p = 0.00$
через год / after 1 year	1.59 [1.35; 1.75]	2.56/2.57 [2.45; 2.68]* ^Δ	2.43 [2.32; 2.54]* ^Δ	$\chi^2 = 37.7$ $p = 0.00$
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л Fasting plasma glucose, mmol/l:				
до НКИ / before NCI	4.9 [4.2; 5.2]	6.2 [5.9; 6.5]	6.3 [5.6; 6.5]	$\chi^2 = 8.76$ $p = 0.00$
через 6 мес / after 6 months	5.2 [4.5; 5.5]	6.4 [6,1; 6.6]	6.3 [5.8; 6.5]	$\chi^2 = 9.13$ $p = 0.00$
через год / after 1 year	5.4 [4.9; 5.5]	6.6 [6.3; 6.8]	6.4 [5.9; 6.5]	$\chi^2 = 9.26$ $p = 0.00$
HbA1c, ммоль/л mmol/l:				
до НКИ / before NCI	5.7 [5.4; 5.9]	6.4 [6.2; 6.6]	6.2 [5.9; 6.3]	$\chi^2 = 7.44$ $p = 0.00$
через 6 мес / after 6 months	5.9 [5.6; 6.2]	6.6 [6.3; 6.8]	6.4 [6.0; 6.5]	$\chi^2 = 7.28$ $p = 0.00$
через год / after 1 year	6.1 [5.8; 6.3]	7.0 [6.6; 7.2]	6.6 [6.3; 6.7]	$\chi^2 = 7.16$ $p = 0.00$

Окончание табл. 2 / Ending of Table 2

Показатель / Indicator	Группа больных / Group			χ^2, p
	I ХОБЛ / COPD	II ХОБЛ и МС / COPD and MS	III МС / MS	
НОМА-IR:				
до НКИ / before NCI	2.1 [1.9; 2.3]	3.8 [3.0; 4.0]	3.9 [3.5; 4.1]	$\chi^2 = 10.7$ $p = 0.00$
через 6 мес / after 6 months	2.5 [2.1; 2.7]	4.0 [3.5; 4.2]	4.3 [3.6; 4.5]	$\chi^2 = 10.1$ $p = 0.00$
через год / after 1 year	2.9 [2.6; 3.3]	4.3 [3.8; 4.5]	4.4 [3.9; 4.6]	$\chi^2 = 9.8$ $p = 0.00$

Примечания: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; МС – метаболический синдром; НКИ – новая коронавирусная инфекция; ИМТ – индекс массы тела; FFMI – индекс массы тела без жира; ИВО – индекс висцерального ожирения; HbA1c – гликированный гемоглобин; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности. Данные представлены как медиана [25-й; 75-й процентиль].

* Статистически значимые различия ($p < 0.05$) через 6 мес; * статистически значимые различия ($p < 0.05$) между данными через 6 и 12 мес; ^a статистически значимые различия ($p < 0.05$) между данными до НКИ и через год наблюдений.

Notes: COPD – chronic obstructive pulmonary disease; MS – metabolic syndrome; NCI – novel coronavirus infection; BMI – body mass index; FFMI – fat free mass index; VAI – visceral adiposity index; HbA1c – glycated hemoglobin; HOMA-IR – insulin resistance index. Data are presented as median [25th; 75th percentile].

* Statistically significant differences ($p < 0.05$) after 6 months; * statistically significant differences ($p < 0.05$) between data after 6 and 12 months; ^a statistically significant differences ($p < 0.05$) between data before NCI and one year after NCI.

достигающее статистически значимых различий только у пациентов II группы – с 305 до 270 м через 6 мес с незначительным ухудшением через год – 264 м. У пациентов I и III групп статистически значимых различий не зарегистрировано.

Коморбидные заболевания и состояния, оцениваемые по индексу коморбидности Чарлсона, чаще диагностированы у пациентов II группы (см. табл. 3).

Выявлена средней силы прямая корреляционная связь уровня кардиометаболического риска (шкала CMDS) и креатинина с частотой постковидного синдрома ($r_{\text{креатинин}} = 0.56$; $r_{\text{КМР}} = 0.63$; $p < 0.05$).

Отмечена сильная прямая корреляционная связь степени тяжести НКИ с возрастом ($r = 0.72$; $p < 0.05$), объемом талии ($r = 0.83$; $p < 0.05$), индексом коморбидности по Чарлсону ($r = 0.76$; $p < 0.05$), средней силы прямая корреляционная связь – с показателями ИВО ($r = 0.57$; $p < 0.05$) и уровнем глюкозы ($r = 0.63$; $p < 0.05$), умеренной силы – с ИМТ ($r = 0.47$; $p < 0.05$) и показателями САД ($r = 0.39$; $p < 0.05$), ТГ ($r = 0.41$; $p < 0.05$) и ХС ЛПВП ($r = 0.41$; $p < 0.05$) (см. табл. 2, 3).

Используя значения ОТ, ИМТ, ЛПВП, ТГ, определяли ИВО. Корреляционный анализ показал, что ИВО напрямую зависит от наличия у пациента стеатоза печени ($r = 0.63$; $p = 0.02$), величины ОТ ($r = 0.54$; $p = 0.04$), уровня глюкозы натощак ($r = 0.55$; $p = 0.03$).

Проведенный корреляционный анализ обнаружил взаимосвязи количества баллов по шкале CMDS со значением ИМТ ($r = 0.58$; $p = 0.01$), ОТ

Statistically significant differences in a decrease in myocardial systolic function in the study groups could not be identified.

Mortality during the follow-up period was recorded statistically significantly higher among patients of group II (14.8% compared with 5.8% in group III, $p < 0.05$), with 73.9% of them on an in-hospital basis and 26.1% – outpatient basis. In group III, hospital mortality also prevails – 2/3 died in hospital, during the acute period of the disease.

In a comparative analysis of surviving and deceased patients, the factors influencing the fatal outcome were (as the odds ratio decreased): age, severity of NCI, polymorbidity (the combination of AH + obesity + chronic kidney disease and AH + DM + CHF + obesity had a significant negative effect on the prognosis).

DISCUSSION

The study included a comparative analysis of the dynamics of clinical and functional characteristics of the metabolic syndrome in patients with COPD who had NCI. The high frequency of confirmed NCI, reaching 51.2% in patients of group II, is explained by the interaction of SARS-CoV-2 with ACE-2 receptors (largely expressed in the lungs, heart), in the presence of risk factors: advanced age, COPD, obesity, arterial hypertension. According to data from Wuhan, China, up to 76% of NCI patients still have at least one symptom 6 months after discharge [11], and 45% patients on an outpatient basis present complaints after more than 11 months [12]. In the

Таблица 3. Динамика изменений основных показателей сердечно-сосудистой системы и липидного обмена в анализируемых группах больных**Table 3.** Dynamics of changes in the main indicators of the cardiovascular system and lipid metabolism in the groups of patients

Параметры / Indicators	Группа больных / Group			χ^2, p, F
	I ХОБЛ / COPD (n = 15)	II ХОБЛ и МС / COPD and MS (n = 132)	III МС / MS (n = 49)	
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg:				
до НКИ / before NCI	133.5 [129; 134]	137 [130; 142]	126 [118; 131]	$\chi^2 = 19.9$ $p = 0.000$
через 6 мес / after 6 months	134 [129; 137]	138 [131; 145]	131 [126; 138]	$\chi^2 = 9.89$ $p = 0.007$
через год / after 1 year	139 [132; 144]	140 [136; 145] ^Δ	137 [128; 140] ^Δ	$\chi^2 = 8.07$ $p = 0.018$
Индекс коморбидности Чарлсона Charlson comorbidity index:				
до НКИ / before NCI	3 [2; 4]	4 [3; 6]	6 [5; 6]	$\chi^2 = 16.9$ $p = 0.00$
через 6 мес / after 6 months	3 [2; 4]	5 [4; 6]	6 [5; 6]	$\chi^2 = 15.0$ $p = 0.00$
через год / after 1 year	3 [2; 4]	5 [4; 6]	6 [5; 6]	$\chi^2 = 17.1$ $p = 0.00$
Шкала CMDS, баллы / CMDS system, points:				
до НКИ / before NCI	1 [1; 1]	3 [3; 4]	3 [3; 4]	$\chi^2 = 7.33$ $p = 0.03$
через 6 мес / after 6 months	1 [1; 1]	4 [3; 4]	4 [3; 4]	$\chi^2 = 11.1$ $p = 0.004$
через год / after 1 year	1 [1; 1]	4 [3; 4]	4 [3; 4]	$\chi^2 = 0.00$ $p = 1.00$
Холестерин ЛПНП, мг/дл LDL cholesterol, mg/dl:				
до НКИ / before NCI	2.9 [2.7; 3.1]	3.5 [3.1; 3.6]	3.3 [2.9; 3.5]	$\chi^2 = 9.2$ $p = 0.004$
через 6 мес / after 6 months	3.0 [2.8; 3.3]	3.7 [3.4; 3.8]	3.5 [3.1; 3.7]	$\chi^2 = 8.76$ $p = 0.000$
через год / after 1 year	3.3 [3.0; 3.5]	4.2 [3.8; 4.6]	3.7 [3.5; 4.0]	$\chi^2 = 12.8$ $p = 0.003$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/l:				
до НКИ / before NCI	1.3 [1.1; 1.45]	1.08 [1.01; 1.14]	1.12 [1.00; 1.14]	$\chi^2 = 10.5$ $p = 0.004$
через 6 мес / after 6 months	1.19 [1.10; 1.30]	1.05 [0.92; 1.15]	1.06 [0.95; 1.12]	$\chi^2 = 11.7$ $p = 0.009$
через год / after 1 year	1.13 [1.05; 1.28]	1.04 [0.90; 1.10] ^Δ	1.08 [1.00; 1.18]	$\chi^2 = 9.27$ $p = 0.007$
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l:				
до НКИ / before NCI	1.05 [0.96; 1.25]	1.95 [1.81; 2.06]	1.61 [1.41; 1.78]	$\chi^2 = 13.7$ $p = 0.00$
через 6 мес / after 6 months	1.20 [1.06; 1.34]	2.08 [1.91; 2.18]	1.71 [1.53; 1.88]	$\chi^2 = 14.1$ $p = 0.010$
через год / after 1 year	1.31 [1.17; 1.48]	2.10 [1.99; 2.15]	1.91 [1.80; 2.19]	$\chi^2 = 11.7$ $p = 0.000$

Окончание табл. 3 / Ending of Table 3

Параметры / Indicators	Группа больных / Group			χ^2, p, F
	I ХОБЛ / COPD (n = 15)	II ХОБЛ и МС / COPD and MS (n = 132)	III МС / MS (n = 49)	
Индекс стеатоза печени Fatty liver index:				
до НКИ / before NCI	33.6 [31.6; 37.7]	38.5 [34.9; 41.4]	38.5 [34.9; 41.4]	$\chi^2 = 0.41$ $p = 0.81$
через 6 мес / after 6 months	35.4 [32.2; 37.9]	39.6 [36.3; 42.0]	38.9 [35.2; 41.6]	$\chi^2 = 1.56$ $p = 0.28$
через год / after 1 year	37.8 [32.9; 38.4]	43.8 [36.9; 43.3]	39.4 [37.4; 42.0]	$\chi^2 = 4.78$ $p = 0.04$
Шкала фиброза печени NAFLD fibrosis score:				
до НКИ / before NCI	-1.7 [-2.3; -1.6]	-0.3 [-0.7; 0.1]	-0.9 [-0.5; 0.2]	$\chi^2 = 0.67$ $p = 0.49$
через 6 мес / after 6 months	-1.4 [-2.0; -1.2]	-0.2 [-0.3; 0.3]	-0.5 [-0.5; 0.2]	$\chi^2 = 1.12$ $p = 0.32$
через год / after 1 year	-1.1 [-1.8; -1.0]	0.3 [-0.1; 0.7]	-0.1 [-0.4; 0.3]	$\chi^2 = 2.63$ $p = 0.10$
Диастолическая дисфункция Diastolic dysfunction:				
до НКИ / before NCI	4 (26.7)	48 (31.0)	19 (36.5)	$F_{I-II} > 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$
через 6 мес / after 6 months	4 (26.7)	88 (65.7)*	25 (51.0)	$F_{I-II} < 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$
через год / after 1 year	6 (40.0)	94 (71.2) ^Δ	29 (59.2) ^Δ	$p_{I-II} < 0.05$ $p_{II-III} > 0.05$

П р и м е ч а н и е : ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; МС – метаболический синдром; САД – систолическое артериальное давление; шкала CMDS – оригинальная валидированная шкала оценки кардиометаболического риска, разработанная F. Guo, D.R. Moellering, W. Garvey; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Данные представлены как медиана [25-й; 75-й процентиль] и n (%).

* Статистически значимые различия ($p < 0.05$) через 6 мес; ^Δ статистически значимые различия ($p < 0.05$) между данными до НКИ и через год наблюдений.

N o t e s : COPD – chronic obstructive pulmonary disease; MS – metabolic syndrome; SBP – systolic blood pressure; CMDS – Cardiometabolic Disease Staging system original validated cardiometabolic risk score developed by F. Guo, D.R. Moellering, W. Garvey; LDL – low-density lipoproteins; HDL – high-density lipoproteins.

Data are presented as median [25th; 75th percentile] and n (%).

* Statistically significant differences ($p < 0.05$) after 6 months; ^Δ statistically significant differences ($p < 0.05$) between data before NCI and one year after NCI.

($r = 0.63$; $p = 0.007$), степенью стеатоза печени ($r = 0.62$; $p = 0.02$) у пациентов II группы. При проведении анализа стеатоза и фиброза печени статистические различия между I и II группами установлены только по стеатозу и в отдаленный период (через год после НКИ).

Статистически значимых различий снижения систолической функции миокарда в анализируемых группах больных выявить не удалось.

Летальность за период наблюдения регистрировалась статистически значимо выше среди пациентов II группы (14.8 % по сравнению с 5.8 % в III группе, $p < 0.05$), при этом из них на госпитальном этапе – 73.9 %, на амбулаторном – 26.1 %. В III группе также преобладает госпитальная

study, post-COVID syndrome was diagnosed in 6.7% of patients in group I, in 34.5% of patients in group II ($p_{I-II} < 0.05$), and in 18.4% of patients in group III.

It should be noted that ACE-2 is also expressed in the endocrine part of the pancreas, contributing to the development of insulin resistance and impaired insulin secretion, which is confirmed by a direct strong correlation between the occurrence of post-COVID syndrome and the severity of carbohydrate metabolism disorders according to the VAI and HOMA-IR score.

The study shows that the unfavorable effect of NCI, even in the absence of long and post-COVID, is manifested by an increase in the number of people with impaired carbohydrate and lipid metabolism (for example, an increase in the number of patients

летальность – 2/3 умерли в стационаре, в острый период заболевания.

При сравнительном анализе выживших и умерших пациентов факторами, влияющими на летальный исход, были (по мере убывания отношения шансов): возраст, тяжесть НКИ, полиморбидность (значимым отрицательным влиянием на прогноз обладали сочетание АГ + ожирение + хроническая болезнь почек и АГ + СД + ХСН + ожирение).

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках исследования проведен сравнительный анализ динамики клинических и функциональных характеристик метаболического синдрома у больных ХОБЛ, перенесших НКИ. Высокая частота подтвержденной НКИ, достигающая у пациентов II группы 51.2 %, объясняется взаимодействием SARS-CoV-2 с рецепторами ACE-2 (в значительной степени экспрессируемыми в легких, сердце), при наличии факторов риска: пожилой возраст, ХОБЛ, ожирение, артериальная гипертензия. Согласно данным, полученным в Ухане, Китай, до 76 % пациентов, перенесших НКИ, по-прежнему беспокоит по крайней мере один симптом через 6 мес после выписки [11], и 45 % амбулаторных пациентов предъявляют жалобы спустя более 11 мес [12]. В проведенном исследовании постковидный синдром диагностирован у 6.7 % пациентов I группы, у 34.5 % больных II группы ($p_{I-II} < 0.05$) и у 18.4 % – III группы.

Следует отметить, что ACE-2 также экспрессируется в эндокринной части поджелудочной железы, способствуя развитию инсулинорезистентности и нарушению секреции инсулина, что подтверждается прямой сильной корреляционной связью возникновения постковидного синдрома с выраженностью нарушений углеводного обмена по индексам ИВО и НОМА-IR.

В работе показано, что неблагоприятное влияние перенесенной НКИ, даже при отсутствии лонг- и постковида, проявляется увеличением числа лиц с нарушением углеводного и липидного обменов (например, увеличение числа больных с СД/ нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) / нарушением гликемии натощак (НГН), неалкогольной жировой болезнью печени НАЖБП). Так, у половины пациентов I группы к концу периода наблюдения впервые был диагностирован МС.

Известно, что липиды участвуют в вирусном патогенезе и патофизиологии вирусных заболеваний. Липиды не только составляют оболочку

with diabetes/impaired glucose tolerance (IGT)/impaired fasting glycemia (IFG), NAFLD). Thus, MS was diagnosed newly in half of the patients of group I by the end of follow-up.

Lipids are known to be involved in viral pathogenesis and pathophysiology of viral diseases. Lipids not only make up the envelope of the virus, but are also involved in viral replication and invasion. Viruses always contain lipids involved in membrane fusion and replication during invasion and release from the host cell membrane. Numerous studies [13, 14] confirm our results, indicating that lipid profile indices, such as total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol, are significantly altered in COPD patients after NCI (a manifestation of metabolic reprogramming). The exact role and mechanisms of this lipid phenomenon are not yet clear; however, the effect of cholesterol as an immune regulator or indirectly acting via signaling pathways, has been established, which may be a possible therapeutic target [14].

With diagnosed post-COVID syndrome (primarily according to clinical and anamnestic data), the laboratory confirmed disorders of carbohydrate and lipid metabolism, persisted for at least 6 months. With further follow-up, we were able to confirm the possible reversibility of the carbohydrate metabolism disorders in the long-term (after 12 months), which was characterized by a decrease in patients with IGT / IFG from 88.1% to 76.5% in group II with the most pronounced disorders ($p < 0.05$) in the setting of active monitoring in accordance with the current guidelines. Similar data are presented in the works of both domestic authors [15] and our Chinese colleagues [16]. So, when following-up 2509 adults and 849 children in the clinics of Sechenov University, the prevalence of post-COVID syndrome decreased between the 6th and 12th months of the follow-up; in every third adult and every tenth child, clinical manifestations persisted up to the 12th month of the follow-up.

Despite the fact that earlier foreign studies [17] did not report that AH is a risk factor for post-COVID syndrome, the study revealed a relationship between already diagnosed and newly diagnosed AH and post-COVID syndrome after 12 months, which is consistent with the data of Pazukhina et al. [15].

The low FFMI index, reaching a maximum decrease by the end of the follow-up in patients of group II – 14.9 [14.6; 15.3] kg/m² has previously been identified as a predictor of mortality in COPD patients, independent of lung function decline [4], highlighting the importance of muscle mass and function in the overall pathology of COPD. Muscle loss is found in 40% of patients with COPD, and the

вируса, но также участвуют в репликации и инвазии вируса. В состав вирусов всегда входят липиды, участвующие в слиянии и репликации мембран во время проникновения и высвобождения из мембраны клетки-хозяина. Многочисленные исследования [13, 14] подтверждают наши результаты, свидетельствующие о том, что показатели липидного профиля, такие как общий холестерин, холестерин ЛПВП и ЛПНП, у пациентов с ХОБЛ после перенесенной НКИ значительно изменены (проявление метаболического перепрограммирования). Точная роль и механизмы этого липидного феномена пока не ясны, однако установлено влияние холестерина как иммунного регулятора либо опосредованно на сигнальные пути, что может быть возможной терапевтической мишенью [14].

При диагностированном постковидном синдроме (прежде всего по клинико-anamnestическим данным) нарушения углеводного и липидного обменов, подтвержденные лабораторными данными, сохранялись в течение по крайней мере 6 мес. При дальнейшем наблюдении нам удалось подтвердить возможность обратимости нарушений углеводного обмена в отдаленные (через 12 мес) сроки, что характеризовалось уменьшением больных с НТГ/ГТН с 88.1 до 76.5 % во II группе с наиболее выраженными нарушениями ($p < 0.05$) на фоне активного наблюдения согласно действующим рекомендациям. Аналогичные данные представлены в работах как отечественных авторов [15], так и наших китайских коллег [16]. Так, при наблюдении 2509 взрослых и 849 детей в клиниках Университета им. Сеченова распространенность постковидного синдрома снизилась между 6-м и 12-м месяцами наблюдения, у каждого третьего взрослого и каждого десятого ребенка клинические проявления сохранялись на 12-м месяце наблюдения.

Несмотря на то, что в проведенных ранее зарубежных исследованиях [17] не сообщалось о том, что АГ является фактором риска постковидного синдрома, проведенное исследование выявило связь между уже диагностированной и впервые выявленной АГ и постковидным синдромом через 12 мес, что согласуется с данными Е. Пазухиной и соавт. [15].

Низкий индекс FFMI, достигающий к концу периода наблюдения максимального снижения у пациентов II группы – 14.9 [14.6; 15.3] кг/м², ранее был идентифицирован как предиктор смертности от ХОБЛ, независимо от снижения функции легких [4], что подчеркивает важность

prevalence and degree of wasting is exacerbated in patients with NCI in the history. In addition to the loss of muscle mass and strength, phenotypic changes occur in COPD patients who had NCI. Although the lung pathology is largely irreversible in COPD, the inherent adaptability of muscle tissue offers therapeutic possibilities against muscle atrophy and allows to restore or delay the progression of this aspect of the disease in order to improve patients' quality of life. This may explain the absence of statistically significant changes in BMI in groups I and III, with the dynamics of abdominal obesity.

As is known, NAFLD does not exist on its own, but is usually associated with metabolic syndrome and diseases of the cardiovascular system, primarily with AH. In this regard, the abbreviation NAFLD has recently been revised: the abbreviation MAFLD (metabolic associated fatty liver disease) has been introduced. Portincasa et al. [13] showed an increase in liver fibrosis after NCI and recommended long-term follow-up of patients with NAFLD after NCI to record further progression of the pathological process in the liver; it is consistent with the study, that have shown an increase in both the fatty liver indices and NAFLD fibrosis score. Further research is required in this area.

Our results also allow us to speak about the unfavorable impact of NCI on the LV myocardium, which is manifested by the deterioration of its structural and functional condition. Already a year after NCI, the number of individuals with reduced and moderately reduced ejection fraction increased by 18.1% ($p < 0.05$), which indicates a progressive deterioration of myocardial function in the long-term period after the disease in some patients who had recovered from the disease.

CONCLUSION

NCI is more often diagnosed in patients with MS in combination with COPD, in the presence of risk factors: advanced age, COPD, obesity, AH. Post-COVID syndrome was detected in every third MS patient with concomitant COPD, which had positive dynamics of carbohydrate and lipid metabolism disorders by the 12th month of the follow-up. AH with the development of complications (diastolic dysfunction, abdominal obesity, and associated NAFLD) was characterized by an unfavorable, progressive course in patients with MS in combination with COPD in the long-term period after NCI, which necessitates early initiation of therapy for comorbidities.

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

мышечной массы и функции в общей патологии ХОБЛ. Потеря мышечной массы обнаруживается у 40 % пациентов с ХОБЛ, распространенность и степень истощения усугубляются у пациентов с перенесенной НКИ. В дополнение к потере мышечной массы и силы у пациентов с ХОБЛ, перенесших НКИ, происходят фенотипические изменения. Хотя патология легких при ХОБЛ в значительной степени необратима, присущая мышечной ткани адаптивность открывает терапевтические возможности для борьбы с мышечной атрофией и позволяет восстановить или отсрочить прогрессирование этого аспекта заболевания, чтобы улучшить качество жизни пациентов. Этим, возможно, объясняется отсутствие статистически значимых изменений ИМТ в I и III группах, при динамике абдоминального ожирения.

Как известно, НАЖБП не существует сама по себе, а обычно ассоциируется с метаболическим синдромом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в первую очередь с АГ. В этой связи аббревиатура NAFLD (НАЖБП) недавно была пересмотрена: введена аббревиатура MAFLD (жировая болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией). P. Portincasa et al. [13] показали усиление фиброза печени после перенесенной НКИ и рекомендовали длительное наблюдение за пациентами с НАЖБП после НКИ, чтобы документировать дальнейшее прогрессирование патологического процесса в печени, что согласуется с проведенным исследованием, показавшим

увеличение индекса как по шкале стеатоза, так и по шкале фиброза печени. В этой области требуются дальнейшие исследования.

Наши результаты также позволяют говорить о неблагоприятном влиянии перенесенной НКИ на миокард ЛЖ, что проявляется ухудшением его структурно-функционального состояния. Уже через год после перенесенной НКИ число лиц со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса выросло на 18.1 % ($p < 0.05$), что говорит о прогрессирующем, у части переболевших, ухудшении функции миокарда в отдаленные сроки после заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НКИ чаще диагностирована у больных с МС на фоне ХОБЛ, при наличии факторов риска: пожилой возраст, ХОБЛ, ожирение, АГ. Постковидный синдром выявлен у каждого третьего пациента с МС на фоне ХОБЛ с положительной динамикой нарушения углеводного и липидного обменов к 12-му месяцу наблюдения. АГ с развитием осложнений (диастолическая дисфункция, абдоминальное ожирение и ассоциированная НАЖБП) характеризовалась неблагоприятным, прогрессирующим течением у пациентов с МС на фоне ХОБЛ в отдаленном периоде после перенесенной НКИ, что обуславливает необходимость раннего начала терапии коморбидной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(5):557-582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
2. Cruthirds C.L., Deutz N.E.P., Mizubuti Y.G.G. et al. Abdominal obesity in COPD is associated with specific metabolic and functional phenotypes // *Nutr. Metab. (Lond)*. 2022;19(1):79. DOI: 10.1186/s12986-022-00714-z.
3. Sahoo K.C., Subhankar S., Mohanta P.C. et al. Prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with severity of disease // *J. Family Med. Prim. Care*. 2022;5:2094-2098. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1640_21.
4. Chan S.M.H., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies // *Pharmacol. Ther.* 2019;198:160-188. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013.

REFERENCES

1. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(5):557-582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
2. Cruthirds C.L., Deutz N.E.P., Mizubuti Y.G.G. et al. Abdominal obesity in COPD is associated with specific metabolic and functional phenotypes. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2022;19(1):79. DOI: 10.1186/s12986-022-00714-z.
3. Sahoo K.C., Subhankar S., Mohanta P.C. et al. Prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with severity of disease. *J. Family Med. Prim. Care*. 2022;5:2094-2098. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1640_21.
4. Chan S.M.H., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol. Ther.* 2019;198:160-188. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013.

5. Halpin D.M.G., Vogelmeier C.F., Agusti A.A. COPD & COVID-19 // *Arch. Bronconeumol* (Engl. Ed.). 2021;57(3):162-164. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.01.001.
6. Vanichkachorn G., Newcomb R., Cowl C.T. et al. Post-COVID-19 syndrome (long haul syndrome): description of a multidisciplinary clinic at Mayo clinic and characteristics of the initial patient cohort // *Mayo Clin. Proc.* 2021;96(7):1782-1791. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.04.024.
7. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений // *Пульмонология*. 2017;27(1):13-20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
8. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation // *Diabet Med.* 2006;23(5):469-480. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
9. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 8 (03.09.2020) / Министерство здравоохранения РФ. URL: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf (дата обращения: 21.02.2023).
10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020) / Министерство здравоохранения РФ. URL: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf (дата обращения: 21.02.2023).
11. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet*. 2021;397(10270):220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
12. Ramakrishnan R.K., Kashour T., Hamid Q., Halwani R., Tleleh I.M. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19 // *Front. Immunol.* 2021; 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.686029.
13. Portincasa P., Krawczyk M., Smyk W., Lammert F., Di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics // *Eur. J. Clin. Invest.* 2020;50(10):y13338. DOI: 10.1111/eci.13338.
14. Zhao T., Wang C., Duan B. et al. Altered lipid profile in COVID-19 patients and metabolic reprogramming // *Front Microbiol.* 2022;13:863802. DOI: 10.3389/fmicb.2022.863802.
15. Pazukhina E., Andreeva M., Spiridonova E. et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID) // *BMC Med.* 2022;20(1):244. DOI: 10.1186/s12916-022-02448-4.
16. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study // *Lancet*. 2021;398(10302):747-758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
5. Halpin D.M.G., Vogelmeier C.F., Agusti A.A. COPD & COVID-19. *Arch. Bronconeumol* (Engl. Ed.). 2021;57(3):162-164. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.01.001.
6. Vanichkachorn G., Newcomb R., Cowl C.T. et al. Post-COVID-19 syndrome (long haul syndrome): description of a multidisciplinary clinic at Mayo clinic and characteristics of the initial patient cohort. *Mayo Clin. Proc.* 2021;96(7):1782-1791. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.04.024.
7. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Russian Pulmonology*. 2017;27(1):13-20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20. (In Russ.)
8. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469-480. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
9. Prevention, diagnosis and treatment of a novel coronavirus infection (COVID-19): interim guidelines. Version 8 (03.09.2020) / Ministry of Health of the Russian Federation. URL: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf (accessed 21.02.2023).
10. Prevention, diagnosis and treatment of a novel coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines. Version 9 (26.10.2020) / Ministry of Health of the Russian Federation. URL: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf (accessed 21.02.2023).
11. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
12. Ramakrishnan R.K., Kashour T., Hamid Q., Halwani R., Tleleh I.M. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Front. Immunol.* 2021; 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.686029.
13. Portincasa P., Krawczyk M., Smyk W., Lammert F., Di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020;50(10):y13338. DOI: 10.1111/eci.13338.
14. Zhao T., Wang C., Duan B. et al. Altered lipid profile in COVID-19 patients and metabolic reprogramming. *Front Microbiol.* 2022;13:863802. DOI: 10.3389/fmicb.2022.863802.
15. Pazukhina E., Andreeva M., Spiridonova E. et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). *BMC Med.* 2022;20(1):244. DOI: 10.1186/s12916-022-02448-4.
16. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747-758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
17. Lechner-Scott J., Levy M., Hawkes C., Yeh A., Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome.

17. Lechner-Scott J., Levy M., Hawkes C., Yeh A., Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;55:103268. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103268.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Клестер Елена Борисовна – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0002-0759-4564.

Елыкомов Валерий Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0001-5423-2067.

Клестер Каролина Владимировна – ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0002-6156-0090.

Mult. Scler. Relat. Disord. 2021;55:103268. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103268.

ABOUT THE AUTHORS

Elena B. Klester – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0002-0759-4564.

Valeriy A. Elykomov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy and General Medical Practice with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0001-5423-2067.

Karolina V. Klester – Assistant, Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0002-6156-0090.

Echinococcus granulosus. Клинический случай

Е.И. Окунская¹, Г.Р. Сагитова², О.А. Мурзова², Т.А. Долотказина², А.С. Долотказин²

¹ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 3», Астрахань, Россия

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

АННОТАЦИЯ

Эхинококкоз – серьезная проблема для современного человечества. Специфических клинических проявлений данное заболевание не имеет, однако осложнения могут оказаться фатальными. *Echinococcus granulosus* является эндемичным для Астраханской области возбудителем. С каждым годом на территории Астраханской области увеличивается число случаев заражения человека эхинококком. Чаще всего кисты возбудителя обнаруживаются в печени (85 %) и легком (до 15 %). Сердце (всего 0.4–2 %), селезенка, почки и головной мозг поражаются значительно реже (1–5 % на все локализации). В статье представлен клинический случай больного с эхинококкозом сердца и аорты, головного мозга, вызванным *Echinococcus granulosus*.

Ключевые слова: *Echinococcus granulosus*, клинический случай, гидатидный эхинококкоз, эхинококкоз сердца и мозга.

Образец цитирования: Окунская Е.И., Сагитова Г.Р., Мурзова О.А., Долотказина Т.А., Долотказин А.С. *Echinococcus granulosus*. Клинический случай // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):149-?. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-149-155

Echinococcus granulosus. Clinical case

E.I. Okunskaya¹, G.R. Sagitova², O.A. Murzova², T.A. Dolotkazina², A.S. Dolotkazin²

¹Pediatric Clinic No. 3, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

ABSTRACT

Echinococcosis is a serious problem for modern mankind. This disease has no specific clinical manifestations, but its complications can be fatal. *Echinococcus granulosus* is endemic for the Astrakhan Region. Every year, the number of cases of human infection with *Echinococcus granulosus* is increasing on the Astrakhan Region territory. Most often *Echinococcus granulosus* cysts are found in the liver (85%) and lung (up to 15%). The heart (only 0.4–2%), spleen, kidneys, and brain are damaged much less frequently (1–5% for all locations). The article presents a clinical case of a patient with echinococcosis of the heart and aorta, brain caused by *Echinococcus granulosus*.

Keywords: *Echinococcus granulosus*, clinical case, cystic echinococcosis (hydatid disease), echinococcosis of the heart and brain.

Citation example: Okunskaya E.I., Sagitova G.R., Murzova O.A., Dolotkazina T.A., Dolotkazin A.S. *Echinococcus granulosus*. Clinical case. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):149-155. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-149-155

Поступила в редакцию 24.05.2022
Прошла рецензирование 29.11.2022
Принята к публикации 17.12.2022

Автор, ответственный за переписку
Сагитова Гульнара Рафиковна: ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.
E-mail: sagitova-gulnara04@yandex.ru

Received 24.05.2022
Revised 29.11.2022
Accepted 17.12.2022

Corresponding author
Gulnara R. Sagitova: Astrakhan State Medical University, 121, Baku, Astrakhan, 414000, Russia.
E-mail: sagitova-gulnara04@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Эхинококкоз человека является зоонозом, вызываемым ленточными червями рода *Echinococcus*. *Echinococcus granulosus* является эндемичным для Астраханской области возбудителем. С каждым годом на территории Астраханской области увеличивается число случаев заражения человека эхинококком. Чаще всего кисты возбудителя обнаруживаются в печени (85 %) и легком (до 15 %). Сердце (всего 0.4–2 %), селезенка, почки и головной мозг поражаются значительно реже (1–5 % на все локализации). Возбудителем эхинококкоза является цепень *Echinococcus granulosus*, который паразитирует на плотоядных животных. Эхинококкоз относится к тяжелым паразитарным заболеваниям и в своем развитии всегда проходит стадию формирования кист. Промежуточные хозяева паразита – человек и сельскохозяйственные животные. Окончательные хозяева, например собаки, заражаются, поедая внутренности животных с эхинококковыми кистами [1]. Заражение человека может происходить через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и легких (в основном на пастбищах) и раневую поверхность. Яйца эхинококка весьма устойчивы к воздействию климатических факторов и в определенных условиях способны оставаться жизнеспособными в течение нескольких недель или даже месяцев. Диагноз эхинококкоза основывается на данных клинического и эпидемиологического анамнеза, результатах инструментальных исследований и серологических реакций. Настораживать может эпидемиологический анамнез – контакт с собаками, характер профессии (разделка шкур, стрижка овец, охотничий промысел, работа пастухом, меховое производство), поездки в эндемичные регионы [2].

Клиническая картина эхинококкоза неспецифична, имеет множество масок: в одних случаях заболевание протекает малосимптомно, в других – проявляется прогрессирующими за короткое время жалобами, в-третьих – сразу развиваются выраженные острые явления. В течение определенного времени эхинококкоз сердца может вообще не иметь клинических проявлений; многие авторы указывают на то, что приблизительно у 30–40 % больных заболевание может протекать совершенно бессимптомно, вплоть до момента внезапного развития осложнений [3]. Эхинококкоз головного мозга может проявляться общемозговыми, очаговыми, интоксикационным, астеновегетативным и дислокационным симптомами и синдромами. Независимо

INTRODUCTION

Human echinococcosis is a zoonosis caused by tapeworms of the genus *Echinococcus*. *Echinococcus granulosus* is endemic for the Astrakhan Region. Every year, the number of cases of human infection with *Echinococcus granulosus* is increasing in the territory of the Astrakhan Region. Most often *Echinococcus granulosus* cysts are found in the liver (85%) and lung (up to 15%). The heart (only 0.4–2%), spleen, kidneys, and brain are invaded much less frequently (1–5% for all locations). The causative agent of echinococcosis is tapeworm *Echinococcus granulosus*, which parasitizes carnivorous animals. Echinococcosis refers to severe parasitic diseases and in its development always goes through the stage of cyst formation. Intermediate hosts of the parasite are humans and farm animals. Definitive hosts, such as dogs, become infected by eating the animal viscera with echinococcal cysts [1]. Human infection can occur through the mucous membranes of the gastrointestinal tract, respiratory tract and lungs (mainly in pastures), and the wound surface. *Echinococcus* eggs are highly resistant to climatic factors, and under certain conditions are able to remain viable for several weeks or even months. Diagnosis of echinococcosis is based on clinical and epidemiological data, the results of clinical tests and serological reactions. An epidemiological history can be alarming – contact with dogs, the nature of a profession (hide trimming, sheep shearing, hunting, shepherd work, fur production), trips to endemic regions [2].

The clinical picture of echinococcosis is nonspecific, has many masks: in some cases, the disease is asymptomatic, in others it manifests itself with complaints progressing in a short time, and thirdly, acute signs develop immediately. For a certain time, echinococcosis of the heart may not have clinical manifestations at all; many authors point out that in approximately 30–40% of patients, the disease can be completely asymptomatic, up to the moment of sudden development of complications [3]. Echinococcosis of the brain can be manifested by cerebral, focal, intoxication, brain dislocation symptoms and syndromes, as well as by dysautonomia and asthenia. Regardless of the type of parasites and their number, affection of one or both brain hemispheres, the intracranial hypertension syndrome comes to the fore when patient visits a doctor. Epileptic seizures, cramps in the limbs or paresis of the limbs depend on the localization of the parasite. In addition, pelvic organ dysfunction and/or mental disorders may be reported [4].

от вида паразита и его количества, поражения одного или обоих полушарий головного мозга, у больных на первый план при обращении к врачу выступает гипертензионный синдром. Эпилептические припадки, судороги в конечностях или парез конечностей зависят от локализации паразита. Кроме того, могут отмечаться нарушения функции тазовых органов и/или психические расстройства [4].

Эхинококкоз достаточно распространен и, несмотря на то, что поражение сердца при этой патологии является достаточно редким, необходимо полное обследование пациента с первичной локализацией кист в других областях. Именно поэтому в обязательном порядке необходимо выполнять трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) как протокольный метод у всех пациентов с эхинококкозом любой локализации. Определенную сложность в диагностике представляет неспецифическая клиническая картина, которая не позволяет достоверно заподозрить диагноз эхинококкоза. Однако сочетанные и, на первый взгляд, не связанные друг с другом жалобы (боли в грудной клетке вне нагрузки, утомляемость, дискомфорт), неврологическая симптоматика позволяют заподозрить множественность поражений различной локализации [5].

На первом месте среди осложнений эхинококкоза стоит нагноение кисты, затем – ее разрыв. В случае разрыва кисты развивается картина анафилактического шока, а в последующем может возникнуть множественный эхинококкоз брюшной или плевральной полостей, происходит диссеминация процесса в другие отделы пораженного легкого или в другое легкое. Другим исходом является кальцификация кист. Такой исход, несомненно, бывает чаще, чем предполагают, поскольку случайные находки небольших обызвествленных кист нередки, при этом инвазия от момента заражения до самоизлечения может протекать совершенно бессимптомно [6].

Основным в профилактике заражения эхинококком является соблюдение правил личной гигиены и недопущение попадания в рот яиц гельминта (с шерсти собак, объектов окружающей среды, загрязненных фекалиями инвазированных животных). Немаловажными являются и ветеринарные мероприятия, направленные на утилизацию боенских отходов зараженных овец (недопущение скармливания их собакам, промышленным пушным зверям), своевременное выявление инвазированных собак и их дегельминтизация [7].

Echinococcosis is quite common and, despite the fact that the lesion of the heart is quite rare in this pathology, the complete examination of the patient with primary localization of cysts in other areas is necessary. That is why, it is mandatory to perform transthoracic echocardiography (EchoCG) as a per-protocol examination method in all patients with echinococcosis of any localization. A certain difficulty in the diagnosis is a non-specific clinical picture which does not allow one to reliably suspect echinococcosis. However, the combined and, at first glance, unrelated complaints (chest pain without exercise, fatigue, discomfort), neurological symptoms suggest a multiplicity of lesions of different localization [5].

In the first place, among the complications of echinococcosis is suppuration of a cyst, then its rupture. In case of a cyst rupture, a picture of anaphylactic shock develops, and subsequently the multi-organ echinococcosis of the abdominal or pleural cavities may occur, dissemination to other parts of the damaged lung or to another lung occurs. Another outcome is calcification of cysts. This outcome is undoubtedly more common than expected, since the incidental findings of small calcified cysts are not uncommon, while the invasion from the moment of infection to self-healing can be completely asymptomatic [6].

The main thing in the prevention of hydatid disease is the personal hygiene rules observance, and exclusion of helminth eggs ingestion (from the hair of dogs, environmental objects, contaminated with the feces of infested animals). Also important are veterinary measures aimed at the utilization of slaughterhouse offals of infected sheep (prevention of feeding them to dogs, farm fur animals), timely detection of infested dogs and their dehelminthization [7].

AIM OF THE RESEARCH

To present a clinical case of a patient with echinococcosis of the heart and aorta, brain caused by *Echinococcus granulosus*.

MATERIALS AND METHODS

The diagnosis of echinococcosis of the heart and aorta, brain, caused by *Echinococcus granulosus* was made in accordance with international clinical guidelines, conventional standards for the diagnosis and treatment of patients with echinococcosis. Clinical examination was based on the analysis of anamnestic data, complaints of the patient, his physical examination. A clinical examination, including IgG

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить клинический случай больного с эхинококкозом сердца и аорты, головного мозга, вызванным *Echinococcus granulosus*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диагноз «эхинококкоз сердца и аорты, головного мозга, вызванный *Echinococcus granulosus*» поставлен в соответствии с международными клиническими рекомендациями, современными стандартами диагностики и лечения больных эхинококкозом. Клиническое обследование было основано на анализе анамнестических данных, жалоб больного, его осмотре и физикальном исследовании. Проведено лабораторное исследование, включавшее иммуноферментный анализ (ИФА) на IgG к *Echinococcus granulosus*. Проведена компьютерная томография (КТ). Толщина среза составляла 5 мм. Плотность органов и тканей определяли в единицах Хаунсфилда (ЕдХ). Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в аксиальной, фронтальной, сагиттальной проекциях в T1, T2, T2 dark fluid, DWI последовательностях, толщина срезов 5 и 1 мм без контрастного усиления.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 1949 г. рождения. Поступил в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава РФ (г. Астрахань) 14.06.2018 в связи с основным заболеванием: Аневризма восходящего отдела аорты 6.3 см (код по МКБ-10 – I71.2) с жалобами на одышку при физической нагрузке, кашель с мокротой с прожилками и сгустками крови, редко – «секундные» нарушения сознания. Данные жалобы начали беспокоить пациента в течение последнего месяца. Анамнез жизни: инфекционный анамнез не отягощен. Хронические заболевания отрицает. В анамнезе 40 лет назад был контакт с животными (овцы). Оперативные вмешательства отрицает. Лекарственный и аллергологический анамнез спокоен. Наследственность не отягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям, артериальной гипертензии. Вредные привычки отрицает. Не работает, в листе нетрудоспособности не нуждается. Из эпиданамнеза: постоянное место жительства – республика Дагестан. Проживал в городской квартире, условия удовлетворительные. Гигиена питания соблюдалась. В течение года контакт с домашней кошкой. За 42 года до обращения работал на овчарне в Казахстане. Охотился на птицу за 20 лет до обращения.

enzyme immunoassay (EIA) for diagnosis of *Echinococcus granulosus*, was conducted. Computed tomography (CT) was performed. The slice thickness was 5 mm. Density of organs and tissues was determined in Hounsfield units (HU). Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was performed in the axial, frontal, sagittal planes in T1, T2, T2 dark fluid, diffusion-weighted imaging (DWI) sequences, slice thickness 5 and 1 mm without contrast enhancement.

CLINICAL CASE

Patient A., born in 1949. He was admitted to the Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan) on June 14, 2018 due to the main disease: Thoracic aortic aneurysm (ICD-10 code – I71.2) 6.3 cm with complaints of shortness of breath during physical exertion, productive cough with blood streaks and clots, rarely – short-term impairments of consciousness. These complaints began to disturb the patient during the last month. Anamnesis vitae: no infections in the history. Chronic diseases are denied. Forty years ago there was a contact with animals (sheep). Operative interventions are denied. Medicinal and allergic reactions are without abnormalities. There is no hereditary taint of cardiovascular diseases, arterial hypertension. Bad habits are denied. The patient does not work, does not need a disability certificate. From the epidemiological anamnesis: permanent place of residence – the Republic of Dagestan. He lives in a city apartment, housing conditions are satisfactory. Food hygiene is observed. During the year, a contact with a domestic cat. We found that 42 years before searching for medical care, he worked at a sheepfold in Kazakhstan. The patient was bird hunting 20 years prior to consulting a doctor.

Objectively: General state is satisfactory. Consciousness is clear. Mesomorphy component of somatotype. Subcutaneous adipose tissue is moderately developed, unevenly distributed – mainly in the abdominal area. Height – 161 cm, weight – 74 kg. Heart rate – 80 bpm, blood pressure – 120/90 mm Hg, respiratory rate – 17 beats per minute, body mass index – 28.5, body temperature – 36.5°C. The skin is of normal color, moderate humidity, clean, normal skin turgor. Visible mucous membranes of normal color. On palpation, the thyroid gland is not enlarged soft, painless. Peripheral lymph nodes are not enlarged, soft on palpation, do not adhere to the surrounding tissues. Bones and joints are not changed visually, no tenderness on palpation. On examination, the

Объективно: Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена неравномерно, преимущественно в области живота. Рост 161 см, вес 74 кг. Частота сердечных сокращений – 80 уд./мин, артериальное давление – 120/90 мм рт. ст., число дыхательных движений – 17 в 1 мин, индекс массы тела – 28.5, температура тела – 36.5 °C. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности, чистые, тургор кожи сохранен. Видимые слизистые обычного цвета. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, мягкая, безболезненная. Периферические лимфатические узлы не увеличены, при пальпации мягкие, не спаяны с окружающими тканями. Кости и суставы визуально не изменены, при пальпации безболезненные. При осмотре область сердца визуально не изменена, верхушечный толчок не пальпируется. Перкуторно: границы относительной сердечной тупости расширены влево на 2 см от среднеключичной линии. При аускультации: тоны сердца приглушены, шумов нет. Пульсация на периферических артериях сохранена. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка цилиндрической формы, симметричная, при пальпации безболезненная. Голосовое дрожание проводится равномерно. Перкуторно: звук ясный, легочный. При аускультации дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Appetit сохранен. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги, границы печени по Курлову: 9–8–7 см. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный. Мочеиспускание свободное. При осмотре поясничной области – визуально не изменена. Почки не пальпируются. Периферических отеков нет. Сатурация крови 96 %.

Проведено обследование: КТ с контрастированием грудной клетки – диагностирована мешотчатая аневризма восходящего отдела аорты, множественные кисты (плотность до 30 ЕдХ) с равномерной толщиной стенки (до 0.3 см), размерами от 0.5 до 6.5 см, расположенные в области корня аорты, по правой и передней полуокружности восходящей аорты, между аортой и левым предсердием, по правой полуокружности дуги аорты, в области крыши и задней стенки левого предсердия, по передней и задней полуокружности верхней полой вены, в области правой атриовентрикулярной борозды, впереди от выводного отдела правого желудочка, верхушки правого желудочка,

region of the heart is not visually changed, the apex beat is not palpable. On percussion: an area of relative cardiac dullness is extended to the left by 2 cm from the midclavicular line. On auscultation: muffled heart sounds, no murmurs. Pulsation in the peripheral arteries is preserved. Nasal breathing is free. The chest is cylindrical, symmetrical, no tenderness on palpation. Vocal fremitus is carried evenly. On percussion: the sound is clear, pulmonary. On auscultation: vesicular breath in all parts of the lungs, no wheezing. The tongue is moist and clean. Appetite is preserved. The abdomen is enlarged due to subcutaneous adipose tissue, soft, no tenderness on palpation. The liver does not protrude below the costal margin, the liver borders according to Kurlov: 9–8–7 cm. The spleen is not palpable. Stool is regular. Urination is free. When examining the lumbar region – visually not changed. The kidneys are not palpable. There are no peripheral edemas. Blood saturation 96%.

The examination performed: contrast-enhanced CT of the chest – a saccular aneurysm of the ascending aorta was diagnosed; multiple cysts (density up to 30 HU) with a uniform wall thickness (up to 0.3 cm), from 0.5 to 6.5 cm in size, located in the region of the aortic root, along the right and the anterior semicircle of the ascending aorta, between the aorta and the left atrium, along the right semicircle of the aortic arch, in the region of the roof and posterior wall of the left atrium, along the anterior and posterior semicircle of the superior vena cava, in the region of the right atrioventricular sulcus, anterior to the right ventricular outflow tract, the right ventricular apex, behind the left ventricular lateral wall. An examination of sputum was carried out: purulent, with a large number of leukocytes and macrophages, with pneumococci being isolated. MRI of the brain was performed in the axial, frontal, sagittal planes in T1, T2, T2 dark fluid, DWI sequences, slice thickness 5 and 1 mm, without contrast enhancement. In the anterolateral part of the frontal lobe of the right hemisphere, a rounded cystic formation is determined with a maximum size up to 2.7 cm, with a wall of uniform thickness up to 1.5–2 mm. Similar numerous cyst formations ranging in size from 0.3 to 3.2 cm, located in a group in the lateral and inferolateral parts of the frontal lobe of the right hemisphere, exerting a mass effect in the form of compression of the Sylvian fissure, pushing the superior temporal gyrus downwards, without detectable perifocal edema. Linear zone of gliosis in the cortical-subcortical regions of the parietal lobe of the left hemisphere, up to 1.5 cm length. Single

за боковой стенкой левого желудочка. Выполнен общий анализ мочи: характер гнойный, большое количество лейкоцитов и макрофагов, выделены пневмококки. Проведена МРТ головного мозга в аксиальной, фронтальной, сагиттальной проекциях в T1, T2, T2 dark fluid, DWI последовательностях, толщина срезов 5 и 1 мм, без контрастного усиления. В переднелатеральных отделах лобной доли правого полушария определяется округлой формы кистозное образование максимальными размерами до 2.7 см со стенкой равномерной толщины до 1.5–2 мм. Аналогичные многочисленные кистозные образования размерами от 0.3 до 3.2 см, расположенные группой в латеральных и нижнелатеральных отделах лобной доли правого полушария, оказывающие объемное воздействие в виде сдавления силвиевой щели, оттеснения верхней височной извилины книзу, без определяемого перифокального отека. Линейная зона глиоза в корково-субкортикальных отделах теменной доли левого полушария протяженностью до 1.5 см. Единичные очажки ангиопатического характера в перивентрикулярных и корково-субкортикальных отделах полушарий размерами до 0.2 см. Перивентрикулярный глиоз. Боковые желудочки симметричны, шириной на уровне тел D = S = 1.0 см. III, IV желудочки расположены срединно. III желудочек до 0.7 см. Кортикальные борозды левого полушария, силвиева щель левого полушария умеренно расширены. Зрительные нервы симметричны, ретробульбарное пространство свободно. Хиазма без особенностей. Гипофиз обычной интенсивности. МР-сигнала в структурах ствола мозга, мозжечке не выявлено. Видимые черепно-мозговые нервы без особенностей. Цистернальные пространства задней черепной ямки без патологических включений. Было заподозрено паразитологическое происхождение выявленных при МРТ и КТ кист. Выполнен ИФА на IgG к эхинококку. Результат: положительный – 4.6.

Больной был консультирован паразитологом: выявлено противопоказание для химиотерапии альбендазолом. Консультирован нейрохирургом, торакальным хирургом ГБУЗ АО «Александромариинская областная клиническая больница»: первым этапом рекомендовано выполнить резекцию аневризмы аорты с одновременным удалением эхинококковых кист сердца, средостения. Пациент был выписан. Учитывая распространенность процесса, дано направление в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» для решения вопроса об этапности хирургического лечения и рисках оперативного вмешательства

foci of angiopathic nature in the periventricular and cortical-subcortical regions of the hemispheres up to 0.2 cm in size. Periventricular gliosis. The lateral ventricles are symmetrical, with a width at the level of bodies D = S = 1.0 cm. The third and fourth ventricles are located medially. The third ventricle is up to 0.7 cm. Cortical sulci of the left hemisphere, Sylvian fissure of the left hemisphere are moderately dilated. The optic nerves are symmetrical, the retrobulbar space is free. The optic chiasma without abnormalities. The pituitary gland of normal intensity. No MR signal was detected in the structures of the brain stem and cerebellum. Visible cranial nerves without abnormalities. Cisternal spaces of the posterior cranial fossa without pathological inclusions. The parasitic origin of the cysts detected by MRI and CT was suspected. The IgG EIA for diagnosis of *Echinococcus granulosus* was performed. Result: positive – 4.6.

The patient was consulted by a parasitologist: a contraindication for chemotherapy with albendazole was revealed. He was consulted by a neurosurgeon, thoracic surgeon at the Aleksandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital: the first step was to perform resection of an aortic aneurysm with simultaneous removal of echinococcal cysts of the heart and mediastinum. The patient was discharged. Given the distribution of the process, a referral was made to the N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery to determine the stages of surgical treatment and the risks of surgical intervention, taking into account the extent of lesion by parasitic cysts. The patient died 2 months after discharge.

According to the patient's wife, the cause of death was acute heart failure. The source and route of transmission of the causative agent of this disease have not been identified. Perhaps, the contact have occurred while working with sheep in Kazakhstan. It is possible that *Echinococcus granulosus*, previously brought on shoes, could be on the cat's fur.

CONCLUSION

This clinical case testifies to the importance of the alertness of specialists in terms of contagious diseases, the risks of complications, masks of clinical manifestations, as well as the importance of preventive measures that exclude the infection of the population.

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

ства с учетом объема поражения паразитарными кистами. Пациент умер спустя 2 мес после выписки. Со слов супруги пациента, причиной смерти послужила острая сердечная недостаточность. Источник и пути передачи возбудителя данного заболевания так и не выявлены. Возможно, контакт произошел во время работы с овцами в Казахстане. Не исключено, что *Echinococcus granulosus*, предварительно принесенный на обуви, мог оказаться на шерсти кошки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мусаев Г.Х., Фатьянова А.С., Левкин В.В. Принципы и современные тенденции лечения эхинококкоза печени // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017;(12):90-94. DOI: 10.17116/hirurgia20171290-94.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) / под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб.: Фолиант, 2016. 640 с.
3. Шевченко Ю.Л., Назыров Ф.Г. Хирургия эхинококкоза. М.: Династия, 2016. 288 с.
4. Трофимова Т.Н., Аманбаева Г.Т. Эхинококковые поражения головного мозга // Лучевая диагностика и терапия. 2016;2(7):37-46.
5. Маликова М.С., Фролова Ю.В., Раскин В.В. и др. Внутрисердечный эхинококкоз // Рос. кардиол. журн. 2015;9(125):7-11. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-09-7-11.
6. Поляков Н.В., Ромих В.В., Сафаров Р.В., Поляков В.Е. Однокамерный (гидатидный) эхинококкоз // Исследования и практика в медицине. 2015;2(1):27-35. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-1-27-35.
7. Клиническая паразитология. Руководство / под общ. ред. А.А. Лысенко. Женева: ВОЗ, 2002. 752 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Окунская Елена Ивановна – заведующий гельминтологическим центром ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 3», Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-3005-1787.

Сагитова Гульнара Рафиковна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-8377-6212.

Мурзова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0003-0252-8872.

Долотказина Татьяна Александровна – клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0001-8745-1231.

Долотказин Алексей Станиславович – клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-8194-0357.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай свидетельствует о важности настороженности специалистов в части контагиозных заболеваний, рисках осложнений, масок клинических проявлений, а также значимости профилактических мероприятий, препятствующих заражению населения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Musaev G.Kh., Fatyanova A.S., Levkin V.V. Principles and modern trends in liver echinococcosis treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(12):90-94. DOI: 10.17116/hirurgia20171290-94. (In Russ.)
2. Sergiev V.P., Lobzin Yu.V., Kozlov V.V. (eds.) (2016). *Human Parasitic Diseases (Protozooses and Helminthiases)*. Saint Petersburg: Foliant. 640 p. (In Russ.)
3. Shevchenko Yu.L., Nazyrov F.G. (2016). *Surgery for Echinococcosis*. Moscow: Dynasty. 288 p. (In Russ.)
4. Trofimova T.N., Amanbaeva G.T. Cerebral hydatid lesions. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2016;2(7):37-46. (In Russ.)
5. Malikova M.S., Frolova Yu.V., Raskin V.V. et al. Intracardiac echinococcosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;9(125):7-11. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-09-7-11. (In Russ.)
6. Polyakov N.V., Romikh V.V., Safarov R.V., Polyakov V.E. Single chamber (hydatid) echinococcosis. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2015;2(1):27-35. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-1-27-35. (In Russ.)
7. Lysenko A.Ya. (ed.) (2002). *Clinical Parasitology. Guidelines*. Geneva: WHO. 752 p. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Elena I. Okunskaya – Head, Helminthological Center, Pediatric Clinic No. 3, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-3005-1787.

Gulnara R. Sagitova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-8377-6212.

Olga A. Murzova – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0003-0252-8872.

Tatiana A. Dolotkazina – Clinical Resident, Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0001-8745-1231.

Alexey S. Dolotkazin – Clinical Resident, Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-8194-0357.

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.

