

Наука и инновации В МЕДИЦИНЕ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Математическое
моделирование темпа
прогрессирования
хронической болезни
почек при сахарном
диабете 2 типа



Полиморфизмы гена
остеопротегерина
при остеоартрите
коленных суставов
у женщин
в постменопаузе



Osteoprotegerin gene
polymorphisms
in postmenopausal
women with knee
osteoarthritis



Mathematical modeling
of the chronic kidney
disease progression
rate in patients
with type 2 diabetes
mellitus



Учредитель и издатель

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор) 06.06.2016.
Регистрационный № ФС 77-65957

ISSN 2500-1388 (Print)

ISSN 2618-754X (Online)

Периодичность: 4 номера в год.

Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК (К2)

Индексация

Российский Индекс Научного Цитирования
(eLibrary.ru)
Cyberleninka
Google Scholar
Ulrich's Periodicals Directory
Dimensions
Crossref

Архив номеров: www.innoscience.ru

Открытый доступ к архивам
и текущим номерам.

Прием статей в журнал:

<https://innoscience.ru/2500-1388/author/submit/1>

Правила публикации авторских материалов:

<https://innoscience.ru/2500-1388/about/submissions>

Информация о подписке:

подписной индекс 94282
(каталог «Пресса России»)

Адрес издателя и редакции:

ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

Тел.: + 7 (846) 374 10 04.

E-mail: edition@innoscience.ru

Зав. редакцией: Стефанская А.В.

(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)

Переводчик: Баптиданова Н.В.

Корректор: Чайникова И.Н.

Верстка: Овчинникова Т.И.

Подписано в печать: 24.05.2024

Выход в свет 06.06.2024

Отпечатано: ООО «Прайм».

Байкальский пер., 12, г. Самара,
Россия, 443079.

Тел.: +7 (846) 922 62 90.

Формат 60 × 90%. Печать офсетная.

Заказ №0227.

Цена свободная. Усл. печ. л. 9.

Тираж 250 экз.

 Это контент открытого доступа,
распространяемый по лицензии Creative
Commons Attribution License, которая
разрешает неограниченное использование,
распространение и воспроизведение на любом
носителе при условии правильного цитирования
оригинальной работы. (CC BY 4.0)



© Авторский коллектив; Самарский
государственный медицинский университет
(составление, дизайн, макет)

www.innoscience.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Колсанов А.В., профессор РАН, д.м.н., профессор (Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-4144-7090](https://orcid.org/0000-0002-4144-7090)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Котельников Г.П., академик РАН, д.м.н., профессор (Самара, Россия)

ORCID: [0000-0001-7456-6160](https://orcid.org/0000-0001-7456-6160)

Давыдкин И.Л., д.м.н., профессор (Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-4318-4247](https://orcid.org/0000-0002-4318-4247)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Рубаненко О.А., д.м.н., доцент (Самара, Россия)

ORCID: [0000-0001-9351-6177](https://orcid.org/0000-0001-9351-6177)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор (Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-1667-737X](https://orcid.org/0000-0002-1667-737X)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агранович Н.М., д.м.н.,
профессор (Ставрополь, Россия)

ORCID: [0000-0002-3717-7091](https://orcid.org/0000-0002-3717-7091)

Байриков И.М., член-корр. РАН, д.м.н.,

профессор (Самара, Россия)

ORCID: [0009-0005-1170-8180](https://orcid.org/0009-0005-1170-8180)

Белов Ю.В., акад. РАН, д.м.н.,

профессор (Москва, Россия)

ORCID: [0000-0002-9280-8845](https://orcid.org/0000-0002-9280-8845)

Vico L., доктор медицины,

профессор (Сент-Этьен, Франция)

ORCID: [0000-0002-2110-287X](https://orcid.org/0000-0002-2110-287X)

Винников Д.В., д.м.н.

(Алматы, Республика Казахстан)

ORCID: [0000-0003-0991-6237](https://orcid.org/0000-0003-0991-6237)

Волова Л.Т., д.м.н., профессор

(Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-8510-3118](https://orcid.org/0000-0002-8510-3118)

Galati G., доктор медицины

(Милан, Италия)

ORCID: [0000-0002-8001-1249](https://orcid.org/0000-0002-8001-1249)

Gonda X., доктор медицины

(Будапешт, Венгрия)

ORCID: [0000-0001-9015-4203](https://orcid.org/0000-0001-9015-4203)

De Berardis D., доктор медицины,

профессор (Терамо, Италия)

ORCID: [0000-0003-4415-5058](https://orcid.org/0000-0003-4415-5058)

De Sousa A., доктор медицины,

профессор (Мумбаи, Индия)

ORCID: [0000-0001-8466-5648](https://orcid.org/0000-0001-8466-5648)

Дупляков Д.В., д.м.н., профессор

(Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-6453-2976](https://orcid.org/0000-0002-6453-2976)

Золотовская И.А., д.м.н.,

доцент (Самара, Россия)

ORCID: [0009-0006-8541-9100](https://orcid.org/0009-0006-8541-9100)

Каганов О.И., д.м.н., профессор

(Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-4569-1031](https://orcid.org/0000-0002-4569-1031)

Summing P., доктор медицины,

профессор (Берн, Швейцария)

ORCID: [0000-0002-0257-9621](https://orcid.org/0000-0002-0257-9621)

Капкан А.Я., д.биол.н., профессор

(Калининград, Россия)

ORCID: [0000-0002-3912-4639](https://orcid.org/0000-0002-3912-4639)

Kirk O., доктор медицины, профессор

(Копенгаген, Дания)

ORCID: [0000-0003-1995-1837](https://orcid.org/0000-0003-1995-1837)

Киселев А.Р., д.м.н., профессор

(Саратов, Россия)

ORCID: [0000-0003-3967-3950](https://orcid.org/0000-0003-3967-3950)

Козлов С.В., д.м.н., профессор

(Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-5480-961X](https://orcid.org/0000-0002-5480-961X)

Котовская Ю.В., д.м.н., профессор

(Москва, Россия)

ORCID: [0000-0002-1628-5093](https://orcid.org/0000-0002-1628-5093)

Куркин В.А., д.фарм.н., профессор

(Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-7513-9352](https://orcid.org/0000-0002-7513-9352)

Лебедев М.А., профессор

(Москва, Россия)

ORCID: [0000-0003-0355-8723](https://orcid.org/0000-0003-0355-8723)

Lichtenberg A., доктор медицины,

профессор (Дюссельдорф, Германия)

ORCID: [0000-0001-8580-6369](https://orcid.org/0000-0001-8580-6369)

Маслякова Г.Н., д.м.н., профессор

(Саратов, Россия)

ORCID: [0000-0001-8834-1536](https://orcid.org/0000-0001-8834-1536)

Момот А.П., д.м.н., профессор

(Барнаул, Россия)

ORCID: [0000-0002-8413-5484](https://orcid.org/0000-0002-8413-5484)

Норкин И.А., д.м.н., профессор

(Саратов, Россия)

ORCID: [0000-0002-6770-3398](https://orcid.org/0000-0002-6770-3398)

Повереннова И.Е., д.м.н., профессор

(Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-2594-461X](https://orcid.org/0000-0002-2594-461X)

Подлекарева Д.Н., доктор медицины

(Копенгаген, Дания)

ORCID: [0000-0003-3187-0597](https://orcid.org/0000-0003-3187-0597)

Поспелова Т.И., д.м.н., профессор

(Новосибирск, Россия)

ORCID: [0000-0002-1261-5470](https://orcid.org/0000-0002-1261-5470)

Рубникович С.П., член-корр.

Национальной академии наук Беларуси,

д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)

ORCID: [0009-0000-7353-2233](https://orcid.org/0009-0000-7353-2233)

Рыбцов С.А., канд.биол.наук

(Краснодарский край, Россия)

ORCID: [0000-0001-7786-1878](https://orcid.org/0000-0001-7786-1878)

Салогуб Г.Н., д.м.н., профессор

(Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: [0000-0001-8951-1680](https://orcid.org/0000-0001-8951-1680)

Сафуанова Г.Ш., д.м.н., профессор

(Уфа, Россия)

ORCID: [0000-0003-2627-0626](https://orcid.org/0000-0003-2627-0626)

Stefanidis A., доктор медицины,

профессор (Пирей, Греция)

ORCID: [0000-0001-5814-1859](https://orcid.org/0000-0001-5814-1859)

Ткачева О.Н., д.м.н., профессор

(Москва, Россия)

ORCID: [0000-0001-5451-2915](https://orcid.org/0000-0001-5451-2915)

Fountoulakis K., доктор медицины,

профессор (Салоники, Греция)

ORCID: [0000-0001-5503-0811](https://orcid.org/0000-0001-5503-0811)

Founder and Publisher

Samara State Medical University

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) 06.06.2016.
Registration number FS 77-65957

ISSN 2500-1388 (Print)

ISSN 2618-754X (Online)

Publication frequency: quarterly.

Indexation

Russian Science Citation Index (eLibrary.ru)
Cyberleninka
Google Scholar
Ulrich's Periodicals Directory
Dimensions
Crossref

Journal archive:

www.innoscience.ru

Archive and current issues
are in open access.

Articles submission:

<https://innoscience.ru/2500-1388/author/submit/1>

Author Guidelines:

<https://innoscience.ru/2500-1388/about/submissions>

Publisher and editorial

office address:

89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.
Tel.: + 7 (846) 374 10 04.
E-mail: edition@innoscience.ru

Executive editor: Alla V. Stefanskaya

(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)

Translator: Natal'ya V. Baptidanova

Proofreader: Inna N. Chainikova

Layout editor: Tat'yana I. Ovchinnikova

Signed for printing: 24.05.2024

Publication 06.06.2024

Printed by: LLC "Prime"

12 Baikalsky lane,

Samara, Russia, 443079.

Tel.: +7 (846) 922 62 90.

Order: No0227

 This is an open access content distributed under the Creative Commons Attribution License which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. ([CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/))

© Authors; Samara State Medical University
(Compilation, Design, and Layout)

EDITOR-IN-CHIEF

Aleksandr V. Kolsanov, Professor of the Russian Academy of Sciences,
MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-4144-7090](https://orcid.org/0000-0002-4144-7090)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Gennadii P. Kotelnikov, Academician of the Russian Academy of Sciences,
MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0001-7456-6160](https://orcid.org/0000-0001-7456-6160)

Igor L. Davydkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-4318-4247](https://orcid.org/0000-0002-4318-4247)

SCIENCE EDITOR

Olesya A. Rubanenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0001-9351-6177](https://orcid.org/0000-0001-9351-6177)

RESPONSIBLE SECRETARY

Sergei A. Babanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-1667-737X](https://orcid.org/0000-0002-1667-737X)

EDITORIAL BOARD

Nadezhda V. Agranovich, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor (Stavropol, Russia)

ORCID: [0000-0002-3717-7091](https://orcid.org/0000-0002-3717-7091)

Ivan M. Bairikov, Corresp. member of the
Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci.
(Med.), Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0009-0005-1170-8180](https://orcid.org/0009-0005-1170-8180)

Yurii V. Belov, Academician of the Russian
Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Moscow, Russia)

ORCID: [0000-0002-9280-8845](https://orcid.org/0000-0002-9280-8845)

Laurence Vico, MD, Professor
(Saint-Étienne, France)

ORCID: [0000-0002-2110-287X](https://orcid.org/0000-0002-2110-287X)

Denis V. Vinnikov, Dr. Sci. (Med.)

(Almaty, Kazakhstan)

ORCID: [0000-0003-0991-6237](https://orcid.org/0000-0003-0991-6237)

Larisa T. Volova, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-8510-3118](https://orcid.org/0000-0002-8510-3118)

Giuseppe Galati, MD (Milan, Italy)

ORCID: [0000-0002-8001-1249](https://orcid.org/0000-0002-8001-1249)

Xenia Gonda, MD, Professor

(Budapest, Hungary)

ORCID: [0000-0001-9015-4203](https://orcid.org/0000-0001-9015-4203)

Domenico De Berardis, MD, Professor

(Teramo, Italy)

ORCID: [0000-0003-4415-5058](https://orcid.org/0000-0003-4415-5058)

Avinash De Sousa, MD, Professor

(Mumbai, India)

ORCID: [0000-0001-8466-5648](https://orcid.org/0000-0001-8466-5648)

Dmitrii V. Duplyakov, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-6453-2976](https://orcid.org/0000-0002-6453-2976)

Irina A. Zolotovskaya, MD, Dr. Sci. (Med.),

Associate Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0009-0006-8541-9100](https://orcid.org/0009-0006-8541-9100)

Oleg I. Kaganov, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-4569-1031](https://orcid.org/0000-0002-4569-1031)

Paul Cumming, MD, Professor

(Bern, Switzerland)

ORCID: [0000-0002-0257-9621](https://orcid.org/0000-0002-0257-9621)

Aleksandr Ya. Kaplan, Dr. Sci. (Bio.),

Professor (Kaliningrad, Russia)

ORCID: [0000-0002-3912-4639](https://orcid.org/0000-0002-3912-4639)

Ole Kirk, MD, Professor

(Copenhagen, Denmark)

ORCID: [0000-0003-1995-1837](https://orcid.org/0000-0003-1995-1837)

Anton R. Kiselev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor

(Saratov, Russia)

ORCID: [0000-0003-3967-3950](https://orcid.org/0000-0003-3967-3950)

Sergei V. Kozlov, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-5480-961X](https://orcid.org/0000-0002-5480-961X)

Yuliya V. Kotovskaya, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor (Moscow, Russia)

ORCID: [0000-0002-1628-5093](https://orcid.org/0000-0002-1628-5093)

Vladimir A. Kurkin, Dr. Sci. (Pharm.),

Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-7513-9352](https://orcid.org/0000-0002-7513-9352)

Mikhail A. Lebedev, PhD, Professor

(Moscow, Russia)

ORCID: [0000-0003-0355-8723](https://orcid.org/0000-0003-0355-8723)

Artur Lichtenberg, MD, PhD, Professor

(Dusseldorf, Germany)

ORCID: [0000-0001-8580-6369](https://orcid.org/0000-0001-8580-6369)

Galina N. Maslyakova, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor (Saratov, Russia)

ORCID: [0000-0001-8834-1536](https://orcid.org/0000-0001-8834-1536)

Andrei P. Momot, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor (Barnaul, Russia)

ORCID: [0000-0002-8413-5484](https://orcid.org/0000-0002-8413-5484)

Igor A. Norkin, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor (Saratov, Russia)

ORCID: [0000-0002-6770-3398](https://orcid.org/0000-0002-6770-3398)

Irina E. Poverennova, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-2594-461X](https://orcid.org/0000-0002-2594-461X)

Darya N. Podlekareva, MD, PhD,

Professor (Copenhagen, Denmark)

ORCID: [0000-0003-3187-0597](https://orcid.org/0000-0003-3187-0597)

Tatyana I. Pospelova, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor (Novosibirsk, Russia)

ORCID: [0000-0002-1261-5470](https://orcid.org/0000-0002-1261-5470)

Sergey P. Rubnikovich, Corresp. member

of the National Academy of Sciences of Belarus,

MD, Dr. Sci. (Med.) (Minsk, Belarus)

ORCID: [0009-0000-7353-2233](https://orcid.org/0009-0000-7353-2233)

Stanislav A. Rybtsov, Cand. Sci. (Bio.)

(Krasnodar region, Russia)

ORCID: [0000-0001-7786-1878](https://orcid.org/0000-0001-7786-1878)

Galina N. Salogub, MD, Dr. Sci. (Med.),

Associate Professor (Saint Petersburg, Russia)

ORCID: [0000-0001-8951-1680](https://orcid.org/0000-0001-8951-1680)

Guzyal S. Safuanova, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor (Ufa, Russia)

ORCID: [0000-0003-2627-0626](https://orcid.org/0000-0003-2627-0626)

Alexandros Stefanidis, MD, Professor

(Piraeus, Greece)

ORCID: [0000-0001-5814-1859](https://orcid.org/0000-0001-5814-1859)

Olga N. Tkacheva, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor (Moscow, Russia)

ORCID: [0000-0001-5451-2915](https://orcid.org/0000-0001-5451-2915)

Konstantinos Fountoulakis, MD,

Professor (Thessaloniki, Greece)

ORCID: [0000-0001-5503-0811](https://orcid.org/0000-0001-5503-0811)

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА	HUMAN ANATOMY
И.А. Баландина, А.С. Терехин, А.А. Баландин, А.В. Климец Возрастная динамика параметров лобкового симфиза мужчин в первом периоде зрелого возраста, в пожилом и старческом возрасте по данным компьютерной томографии	84 Irina A. Balandina, Aleksandr S. Terekhin, Anatolii A. Balandin, Aleksei V. Klimets Age-related changes of pubic symphysis parameters in men in the early adulthood, early and middle old age according to computed tomography data
ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ	GERONTOLOGY AND GERIATRICS
Н.А. Первышин Математическое моделирование темпа прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа	88 Nikolai A. Pervyshin Mathematical modeling of the chronic kidney disease progression rate in patients with type 2 diabetes mellitus
ГИГИЕНА	HYGIENE
Л.А. Гиниятуллина, Н.З. Юсупова, А.Н. Хисамутдинов, В.М. Бектимирова Риск здоровью населения, ассоциированный с качеством питьевой воды и пищевых продуктов, и заболеваемость колоректальным раком	95 Liliya A. Giniyatullina, Nailya Z. Yusupova, Alfir N. Khisamutdinov, Vasilya M. Bektimirova Public health risk associated with the quality of drinking water and food, and the incidence of colorectal cancer
И.В. Федотова, Т.Н. Васильева, М.М. Некрасова, В.А. Скворцова, В.П. Телюпина Субъективная индивидуальная оценка работниками технологий здоровьесбережения на рабочих местах	103 Irina V. Fedotova, Tatyana N. Vasileva, Marina M. Nekrasova, Valentina A. Skvortsova, Victoriya P. Telyupina Health-saving technologies in the workplace as individually assessed by employees
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ	INFECTIOUS DISEASES
Е.П. Феоктистова, Д.Ю. Константинов Особенности течения фиброза печени при коинфекциях вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В или С	110 Ekaterina P. Feoktistova, Dmitrii Yu. Konstantinov Features of liver fibrosis in co-infections with human immunodeficiency virus and hepatitis B or C viruses
КАРДИОЛОГИЯ	CARDIOLOGY
Л.Д. Кунц, О.А. Германова, Ю.Б. Решетникова, Дж. Галати, И.В. Милевская, Дж. Бьонди-Дзокай Экстрасистолия как предиктор развития фибрилляции предсердий	117 Luiza D. Kunts, Olga A. Germanova, Yuliya B. Reshetnikova, Giuseppe Galati, Irina V. Milevskaya, Giuseppe Biondi-Zoccai Extrasystolic arrhythmia as an atrial fibrillation predictor
НЕВРОЛОГИЯ	NEUROLOGY
И.Е. Повереннова, А.С. Ткаченко, А.В. Захаров, И.В. Широлапов, Т.В. Романова, С.А. Ананьева, М.С. Сергеева, Н.П. Романчук, А. Хан Каротидный стеноз как фактор риска развития ишемического инсульта	124 Irina E. Poverennova, Anastasiya S. Tkachenko, Aleksandr V. Zakharov, Igor V. Shirolapov, Tatyana V. Romanova, Svetlana A. Ananeya, Mariya S. Sergeeva, Natalya P. Romanchuk, Azizuddin Khan Carotid stenosis as a risk factor for ischemic stroke
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ И СОЦИОЛОГИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	PUBLIC HEALTH, ORGANIZATION AND SOCIOLOGY OF HEALTH
А.В. Шулаев, О.Р. Радченко, Ю.А. Кнни Алгоритм проведения вторичной профилактики болезней почек и мочевыводящих путей в амбулаторно-поликлинических учреждениях	131 Aleksei V. Shulaev, Olga R. Radchenko, Yurii A. Knni An algorithm for secondary prevention of kidney and urinary tract diseases in outpatient clinics
ОНКОЛОГИЯ	ONCOLOGY
И.Г. Гатауллин, Р.М. Динов, Б.И. Гатауллин, Я.А. Эрперт Половая специфика онкологических заболеваний: рак желудка и колоректальный рак	138 Ilgez G. Gataullin, Rishat M. Dinov, Bulat I. Gataullin, Yana A. Erpert Gender-specific aspects of oncological diseases: focus on stomach cancer and colorectal cancer
ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ	TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS
Г.А. Игнатенко, Н.А. Резниченко, П.Н. Федулчев, Э.А. Майлян Полиморфизмы гена остеопротегерина при остеоартрите коленных суставов у женщин в постменопаузе	143 Grigorii A. Ignatenko, Natalya A. Reznichenko, Pavel N. Fedulichev, Eduard A. Mailyan Osteoprotegerin gene polymorphisms in postmenopausal women with knee osteoarthritis
ХИРУРГИЯ	SURGERY
Д.В. Донченко, М.И. Чушкин, Е.В. Красникова, Р.В. Тарасов, Г.В. Читорелидзе, М.А. Багиров Динамика вентиляционных показателей у больных двусторонним деструктивным туберкулезом легких после этапного хирургического лечения с использованием экстраплеврального пневмолиза с пломбировкой силиконовым имплантом в сочетании с контрлатеральной резекцией легкого	149 Darya V. Donchenko, Mikhail I. Chushkin, Elena V. Krasnikova, Ruslan V. Tarasov, Georgii V. Chitorelidze, Mammad A. Bagirov Dynamics of ventilation parameters in patients with bilateral destructive tuberculosis after staged surgical treatment using extrapleural pneumolysis with silicone plombage and contralateral lung resection
М.А. Медведчиков-Ардия, Е.А. Корымасов, А.С. Беньян Современные возможности пластики грудной стенки с помощью большой грудной мышцы	154 Mikhail A. Medvedchikov-Ardiya, Evgenii A. Korymasov, Armen S. Benyan Modern methods for chest wall reconstruction using the pectoralis major muscle

Оригинальное исследование | Original study article

DOI: <https://doi.org/10.35693/SMI462760>

© This work is licensed under CC BY 4.0

© Authors, 2024

Age-related changes of pubic symphysis parameters in men in the early adulthood, early and middle old age according to computed tomography data

Irina A. Balandina, Aleksandr S. Terekhin, Anatolii A. Balandin, Aleksei V. Klimets

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (Perm, Russian Federation)

Abstract

Aim – to study the dynamics of pubic symphysis parameters in men in the early adulthood, early and middle old age according to computed tomography (CT) data.

Material and methods. In the study, we used the results of a CT examination of 80 men without bone or pelvic organ pathology. All participants gave their consent to routine examination to exclude possible pathology of the pelvic bones. The CT investigation included the measurement of the height, width and thickness of the pubic symphysis in 3D reconstruction mode. The subjects were divided into three groups according to anatomical age classification. The first group included 25 early adulthood men (21 to 35 years old); the second group included 29 early old age men (56 to 74 years old); the third group included 26 middle old age men (75 to 88 years old).

Results. When comparing the parameters of height, width and thickness of the pubic symphysis, their statistically significant decrease by middle old age was revealed. Its height decreased from the early adulthood to early old age by 7.1% ($t = 12.82$, $p < 0.01$) and further remained unchanged in middle old age. The width of the pubic symphysis was decreasing by 22.7% ($t = 8.3$, $p < 0.01$) from the early adulthood to early old age and by 26.5% ($t = 8.32$, $p < 0.01$) from early to middle old age. The symphysis thickness was growing from the early adulthood to early old age by 6.4% ($t = 6.10$, $p < 0.01$) and from early to middle old age – by 1.1% ($t = 1.08$, $p > 0.05$).

Conclusion. The results obtained in this study can be helpful for doctors of such specialties as traumatology, sports medicine and rehabilitation, forensic science, forensic medicine and many others.

Keywords: pubic symphysis, computed tomography, morphometry, men.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Balandina IA, Terekhin AS, Balandin AA, Klimets AV. Age-related changes of pubic symphysis parameters in men in the early adulthood, early and middle old age according to computed tomography data. *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(2):84-87. <https://doi.org/10.35693/SMI462760>

Information about authors

Irina A. Balandina – PhD, Professor, Head of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery.

<http://orcid.org/0000-0002-4856-9066>

E-mail: balandina_ia@mail.ru

Aleksandr S. Terekhin – methodologist of the Department of Normal,

Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery.

<https://orcid.org/0009-0001-1791-7718>

E-mail: terekhin_alex01@mail.ru

Anatolii A. Balandin – PhD, Associate professor of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery.

<http://orcid.org/0000-0002-3152-8380> E-mail: balandinnauka@mail.ru

Aleksei V. Klimets – senior laboratory assistant of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery.

<http://orcid.org/0009-0008-3427-4487> E-mail: Alexey.Klimec2000@gmail.com

Corresponding Author

Irina A. Balandina

Address: Perm State Medical University,
26 Petropavlovskaya st., Perm, Russia, 614990.

E-mail: balandina_ia@mail.ru

Received: 28.05.2023

Received: 03.07.2023

Published: 29.01.2024

Возрастная динамика параметров лобкового симфиза мужчин в первом периоде зрелого возраста, в пожилом и старческом возрасте по данным компьютерной томографии

И.А. Баландина, А.С. Терехин, А.А. Баландин, А.В. Климец

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – изучить динамику параметров лобкового симфиза у мужчин в первом периоде зрелого возраста, в пожилом и старческом возрасте по данным компьютерной томографии.

Материал и методы. В основу работы положены результаты КТ-исследования 80 мужчин без патологии костей и органов малого таза. Все обследуемые дали согласие на исследование, проводимое по показаниям для исключения возможной патологии костей таза. КТ-исследование заключалось в определении высоты, ширины и толщины лобкового симфиза в режиме 3D-реконструкции. Обследуемых разделили на три группы согласно анатомической классификации возраста. Первая группа включала 25 человек первого периода зрелого возраста (от 21 до 35 лет); вторая группа – 29 человек пожилого возраста (от 56 до 74 лет); третья группа – 26 человек старческого возраста (от 75 до 88 лет).

Результаты. При сравнении показателей высоты, ширины и толщины лобкового симфиза выявлено их статистически достоверное уменьшение

к старческому возрасту. Его высота уменьшилась от первого периода зрелого возраста к пожилому возрасту на 7,1% ($t=12.82$, $p<0,01$), далее к старческому возрасту она изменений не претерпевала. Ширина лобкового симфиза от первого периода зрелого возраста к пожилому возрасту стала меньше на 22,7% ($t=8.3$, $p<0,01$) и от пожилого к старческому возрасту – на 26,5% ($t=8.32$, $p<0,01$). При этом наблюдалось утолщение симфиза от первого периода зрелого возраста к пожилому возрасту на 6,4% ($t=6.10$, $p<0,01$) и к старческому возрасту на 1,1% ($t=1.08$, $p>0,05$).

Заключение. Полученные данные могут быть использованы врачами таких прикладных специальностей, как травматология, спортивная медицина и реабилитация, криминалистика, судебная медицина, и многих прочих.

Ключевые слова: лобковый симфиз, компьютерная томография, морфометрия, мужчины.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Баландина И.А., Терехин А.С., Баландин А.А., Климец А.В. **Возрастная динамика параметров лобкового симфиза мужчин в первом периоде зрелого возраста, в пожилом и старческом возрасте по данным компьютерной томографии.** Наука и инновации в медицине. 2024;9(2):84-87. <https://doi.org/10.35693/SMI462760>

Сведения об авторах

Баландина И.А. — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии.
<http://orcid.org/0000-0002-4856-9066>

E-mail: balandina_ia@mail.ru

Терехин А.С. — методист кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии.

<https://orcid.org/0009-0001-1791-7718>

E-mail: terekhin_alex01@mail.ru

Баландин А.А. — канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии.
<http://orcid.org/0000-0002-3152-8380> E-mail: balandinnauka@mail.ru

Климец А.В. — старший лаборант кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии.
<http://orcid.org/0009-0008-3427-4487> E-mail: Alexey.Klimec2000@gmail.com

Автор для переписки

Баландина Ирина Анатольевна

Адрес: Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера, ул. Петропавловская, 26, г. Пермь, Россия, 614990. E-mail: balandina_ia@mail.ru

Получено: 28.05.2023

Одобрено: 03.07.2023

Опубликовано: 29.01.2024

INTRODUCTION

Pubic symphysis is a unique anatomic structure localized between two articular facets of pubic bones. Under the various physiological movements, the fibrocartilagenous disk that is its basis resists the compressive and the tensile forces at the same moment. It is particularly noteworthy that for professional athletes, this joint is of paramount importance, as it sustains the primary biomechanical load during most axial movements. However, the investigation of this anatomical structure is not only of interest to sports medicine specialists but also to traumatologists, criminologists, forensic pathologists, and other related professionals [1].

In recent years, there has been a significant trend in the healthcare industry towards personalized medicine. The strength of this individualized approach lies in its capacity to tailor specific decisions towards the most effective treatment for each patient, thereby reducing financial and time expenditures while enhancing the quality of care [2].

This approach has catalyzed new trends in clinical research, particularly regarding the impact of a patient's age and gender on management strategies [3–5]. There is a growing demand among specialists for the establishment of a "morphofunctional standard" to delineate clearly the normative parameters across different age and gender groups, as evidenced by numerous contemporary biomedical studies [6–9].

It should be noted that older individuals, particularly men, are increasingly in demand in the labor market, and the number of socially active older citizens is rapidly growing [10, 11]. These trends present new challenges for the healthcare sector.

AIM

To investigate the dynamics of pubic symphysis parameters in men during early adulthood, middle age, and old age using computed tomography data.

MATERIAL AND METHOD

The study is based on the results of computed tomography (CT) examinations of 80 men without bone or pelvic organ pathology, conducted between 2022 and 2023. All participants provided consent for routine examinations to exclude potential pathology of the pelvic bones. The study received ethical approval from the Ethics Committee of Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (No. 10, dated 27.11.2019.)

CT scans were performed using the OPTIMA CT 520 unit ("General Electric Healthcare") equipped with a built-in licensed software kit. The CT examination involved the identification of the height, width, and thickness of the pubic symphysis using 3D reconstruction mode. (Fig. 1).

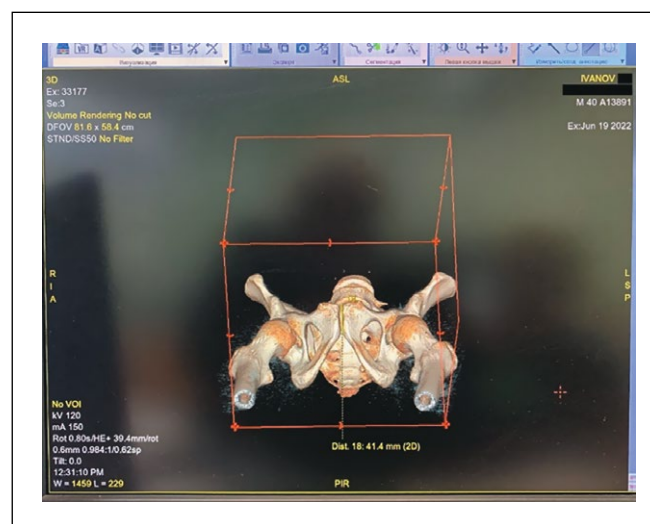


Figure 1. 3D CT-reconstruction of the male pelvis and measurement of the pubic symphysis.

Рисунок 1. 3D КТ-реконструкция таза мужчины и измерение размеров лобкового симфиза.

The subjects were divided into three groups based on the anatomical classification of age (Moscow, 1969). The first group consisted of 25 individuals in the first period of adulthood (21 to 35 years); the second group included 29 elderly individuals (56 to 74 years); and the third group comprised 26 older adults (75 to 88 years).

Statistical analysis was conducted using Microsoft Excel 2014. The results were presented as the arithmetic mean (M) and standard error (m), median, and coefficient of variation. The parametric Student's t-test was employed to assess the equality of means in the two samples. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

The data on the parameters of pubic symphysis of men in the age periods under investigation are presented in Tables 1–3.

Upon comparing the height, width, and thickness of the pubic symphysis, a statistically significant decrease was observed in old age. E.g., its height reduced from the first period of adulthood to elderly age by 7.1% ($t=12.82$, $p<0.01$), then it had no changes in the old age. The width of the pubic symphysis reduced from the first period of adulthood to elderly age by 22.7% ($t=8.3$, $p<0.01$) and from elderly to old age, by 26.5% ($t=8.32$, $p<0.01$). At the same time, an increase in the thickness of the symphysis was observed from the first period of adulthood to elderly age by 6.4% ($t=6.10$, $p<0.01$) and to old age by 1.1% ($t=1.08$, $p>0.05$).

Age period	M±m	Max	Min	σ	Cv	Me
First period of adulthood (n=25)	40,8±0,16	43,1	39,6	0,82	0,02	40,8
Elderly age (n=29)	37,9±0,16	39,8	36,5	0,87	0,02	37,9
Old age (n=26)	37,9±0,15	39,1	36,6	0,75	0,01	37,9

Table 1. Height of pubic symphysis in males at the studied ages according to CT-scanning (mm, n = 80)

Таблица 1. Высота лобкового симфиза у мужчин в исследуемых возрастных периодах по данным КТ-исследования (мм, n = 80)

DISCUSSION

The observed decrease in the linear dimensions of the pubic symphysis in old age is hypothesized to be attributed to biochemical changes occurring within the cartilage tissue at the molecular-cellular level. Two significant points warrant attention: firstly, cartilage tissue is characterized by its mesodermal origin and is largely devoid of high-quality innervation and microvasculature, which distinguishes it from other tissues in the human body. Secondly, it is noteworthy that the chondrocyte is the sole representative responsible for the cellular structure of cartilage tissue. These chondrocyte bodies are embedded within the extracellular matrix, which, according to the literature, accounts for up to 98% of the total volume of cartilage. These intricacies of the histoarchitecture of cartilage significantly influence the biochemical regulation of tissue homeostasis. The primary natural chondroprotector is transforming growth factor β (TGF β), a protein tasked with maintaining homeostatic balance. Its protective function is extensive; it not only enhances the survival of chondrocyte cells but also regulates biochemical processes within the extracellular matrix [12]. It is unsurprising that in the elderly and old age, once genetically programmed processes are initiated, the synthesis of TGF β decreases. This leads to an imbalance in the biochemical cascade of cartilage tissue, negatively affecting all stages of proteostasis. This mechanism is vital for the optimal functioning of cells, and its disruption results in decreased proliferation speed of chondrocytes and a mass transition of cells to apoptosis [12–14].

The explanation for the increase in thickness of the pubic symphysis, in our opinion, may be elucidated by the findings of a study conducted by L. Waltenberger et al. (2022). The authors

Age period	M±m	Max	Min	σ	Cv	Me
First period of adulthood (n=25)	4,4±0,08	5,0	3,8	0,41	0,04	4,4
Elderly age (n=29)	3,4±0,09	4,3	2,7	0,46	0,06	3,4
Old age (n=26)	2,5±0,06	3,1	2,1	0,28	0,03	2,5

Table 2. Pubic symphysis width in males at the studied age periods according to CT-scanning (mm, n = 80)

Таблица 2. Ширина лобкового симфиза у мужчин в исследуемых возрастных периодах по данным КТ-исследования (мм, n = 80)

Age period	M±m	Max	Min	σ	Cv	Me
First period of adulthood (n=25)	17,3±0,10	18,4	16,7	0,52	0,02	17,3
Elderly age (n=29)	18,4±0,15	19,7	17,1	0,82	0,04	18,4
Old age (n=26)	18,6±0,11	19,6	17,2	0,67	0,02	18,3

Table 3. Thickness of pubic symphysis in males at the studied ages according to CT-scanning (mm, n = 80)

Таблица 3. Толщина лобкового симфиза у мужчин в исследуемых возрастных периодах по данным КТ-исследования (мм, n = 80)

concluded that the anatomical characteristics of the human pelvis undergo changes throughout life, directly influenced by sex and age. During the early stages of life, the anatomical configuration of the pelvis and its osteochondral components are influenced by hormones. However, in the elderly period, when hormone synthesis decreases, changes in the structure of the pelvic bone are predominantly influenced by mechanical factors [15]. Consequently, the pelvis becomes relatively "fragile", massive yet less mobile [16].

CONCLUSION

The findings from this study regarding the dynamics of pubic symphysis parameters in men at various ages may serve as a foundation for further practical developments of both scientific and clinical significance. This data holds potential utility for medical professionals in various applied specialties, including traumatology, sports medicine, rehabilitation, criminology, forensic medicine, and others. ■

ADDITIONAL INFORMATION	ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.	Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.
Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.	Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.
Contribution of individual authors. I.A. Balandina – developed the study concept, performed detailed manuscript editing and revision; A.S. Terekhin, A.V. Klimets – has been responsible for scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript; A.A. Balandin – manuscript editing. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.	Участие авторов. И.А. Баландина – разработка концепции исследования, редактирование текста; А.С. Терехин, А.В. Климец – сбор и обработка научного материала, написание текста; А.А. Баландин – редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Becker I, Woodley SJ, Stringer MD. The adult human pubic symphysis: a systematic review. *J Anat.* 2010;217(5):475-487. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01300.x>
2. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision Medicine: From Science to Value. *Health Aff (Millwood).* 2018;37(5):694-701. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2017.1624>
3. Balandin AA, Balandina IA, Pankratov MK. Effectiveness of treatment of elderly patients with traumatic brain injury complicated by subdural hematoma. *Advances in gerontology.* 2021;34(3):461-465. (In Russ.). [Баландин А.А., Баландина И.А., Панкратов М.К. Эффективность лечения пациентов пожилого возраста с черепно-мозговой травмой, осложненной субдуральной гематомой. *Успехи геронтологии.* 2021;34(3):461-465]. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.3.017>
4. Arstanbekova MA. Impairment of stability and gait in elderly patients of a social inpatient institution of the Kyrgyz Republic. *Science and Innovations in Medicine.* 2021;6(3):25-28. (In Russ.). [Арстанбекова М.А. Нарушения параметров устойчивости и ходьбы у пожилых пациентов социального стационарного учреждения Кыргызской Республики. *Наука и инновации в медицине.* 2021;6(3):25-28.]. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2021-6-3-25-28>
5. Volobuev AN, Romanchuk PI. On one feature of the diagnosis of "primary arterial hypertension" in older age groups. *Science and Innovations in Medicine.* 2020;5(3):148-153. (In Russ.). [Волобуев А.Н., Романчук П.И. Об одной особенности постановки диагноза «первичная артериальная гипертензия» у старших возрастных групп. *Наука и инновации в медицине.* 2020;5(3):148-153]. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2020-5-3-148-153>
6. Balandina IA, Zhelezov LM, Balandin AA, et al. Comparative organometric characteristics of the cerebellum in men and women of young and senile age. *Advances in gerontology.* 2016;29(4): 676-680. (In Russ.). [Баландина И.А., Железнов Л.М., Баландин А.А., и др. Сравнительная органометрическая характеристика мозжечка у мужчин и женщин молодого и старческого возраста. *Успехи геронтологии.* 2016;29(4):676-680].
7. Balandin AA, Zhelezov LM, Balandina IA. Comparative characteristics of human thalamus parameters in the first period of mature age and in senile age in mesocephals. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(2):101-105. (In Russ.). [Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А. Сравнительная характеристика параметров таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте у мезоцефалов. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021;41(2):101-105]. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210214>
8. Walrath T, Dyamenahalli KU, Hulsebus HJ, et al. Age-Related Changes in Intestinal Immunity and the Microbiome. *J Leukoc Biol.* 2021;109(6):1045-1061. <https://doi.org/10.1002/JLB.3RI0620-405RR>
9. Kleisner K, Tureček P, Roberts SC, et al. How and why patterns of sexual dimorphism in human faces vary across the world. *Scientific Reports.* 2021;11:5978. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85402-3>
10. Grinin LE, Grinin AL. Global ageing and the future of the global world. *Vek globalizacii.* 2020;1(33):3-20. (In Russ.). [Гринин Л.Е., Гринин А.Л. Глобальное старение и будущее глобального мира. *Век глобализации.* 2020;1(33):3-20].
11. Kuzin SI. The aging of the population: socio-economic aspect. *Vestnik universiteta.* 2018;(3):137-143. (In Russ.). [Кузин С.И. Старение населения: социально-экономический аспект. *Вестник университета.* 2018;(3):137-143]. <https://doi.org/10.26425/1816-4277-2018-3-137-143>
12. Thielen NGM, van der Kraan PM, van Caam APM. TGFβ/BMP Signaling Pathway in Cartilage Homeostasis. *Cells.* 2019;8(9):969. <https://doi.org/10.3390/cells8090969>
13. Paltsyn AA, Sviridkina NB. Age and homeostasis. *Patogenez.* 2020;18(2):79-86. (In Russ.). [Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. Возраст и гомеостаз. *Патогенез.* 2020;18(2):79-86]. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.02.79-86>
14. Weinberg J, Gaur M, Swaroop A, Taylor A. Proteostasis in aging-associated ocular disease. *Molecular Aspects of Medicine.* 2022;88:101157. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2022.101157>
15. Waltenberger L, Rebay-Salisbury K, Mitteroecker Ph. Age dependent changes in pelvic shape during adulthood. *Anthropologischer Anzeiger.* 2022;79(2):143-156. <https://doi.org/10.1127/anthranz/2021/1463>
16. Jadzic J, Mijucic J, Nikolic S, Djuric M, Djonic D. The comparison of age- and sex-specific alteration in pubic bone microstructure: A cross-sectional cadaveric study. *Experimental Gerontology.* 2021;150:111375. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111375>

Оригинальное исследование | Original study article
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM627354>

© This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Математическое моделирование темпа прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа

Н.А. Первышин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – разработка и клиническое обоснование экспериментальных математических моделей темпа прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) при сахарном диабете (СД) 2 типа с использованием оригинального диагностического параметра индекс снижения скорости клубочковой фильтрации (ИС_СКФ).

Материал и методы. Выполнено кросссекционное обсервационное исследование показателей клинического статуса в выборке пациентов с СД 2 типа, методом регрессионного анализа выделены значимые предикторы высокого темпа прогрессирования ХБП, построены три варианта экспериментальных математических моделей с различными комбинациями аргументов с акцентом на модифицируемые факторы.

Результаты. Методом одномерного логистического регрессионного анализа выявлены показатели клинического статуса, оказывающие значимое влияние на темп прогрессирования ХБП по шкале изменения ИС_СКФ на 1 мл/мин/1,73 м² и по бинарной классификации исходов в группах «медленного» и «быстрого» снижения фильтрационной функции почек с пороговым значением ИС_СКФ 4,21 мл/мин/1,73 м² за год: возраст, индекс массы тела (ИМТ), гликемия на приеме, длительность СД на момент консультации, стаж инсулинотерапии, острый инфаркт миокарда в

анамнезе, пульс на подколенной артерии, сопутствующая ретинопатия, группа риска АГ, лечение препаратами сульфонилмочевины и антагонистов кальция. С применением многомерной логистической регрессии построены три вида экспериментальных математических моделей, включающих различные комбинации предикторов, которые продемонстрировали высокие значения диагностической значимости.

Выводы. Математическое моделирование процесса прогрессирования ХБП при СД 2 типа с применением диагностического индекса ИС_СКФ позволяет получить новые представления о закономерностях развития патологического процесса; экспериментальная математическая модель, включающая в себя модифицируемые медикаментозные факторы, на которые может оказать влияние врач в процессе лечения (назначение препаратов сульфонилмочевины и антагонистов кальция), показала следующие характеристики: чувствительность 55,6%; специфичность 85,3%, AUC 0,76 (0,65; 0,86), что обеспечивает высокое качество прогноза с точностью 77,5%.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, математическая модель, регрессионный логистический анализ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Первышин Н.А. Математическое моделирование темпа прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа. Наука и инновации в медицине. 2024;9(2):88-94. <https://doi.org/10.35693/SIM627354>

Сведения об авторе

Первышин Николай Александрович – канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии. <http://orcid.org/0000-0002-9609-2725>
E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

Список сокращений

ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; ИС_СКФ – индекс снижения скорости клубочковой фильтрации; ИМТ – индекс массы тела;

АГ – артериальная гипертензия; АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; АРМЭ – автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога; ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; и-ДПП4 – ингибиторы дипептилпептидазы 4 типа, и-SGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; HbA1c – гликированный гемоглобин; АД – артериальное давление; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЭКО – экзогенно-конституциональное ожирение; КРС – кардиоренальный синдром.

Получено: 24.07.2023

Одобрено: 01.11.2023

Опубликовано: 03.03.2024

Mathematical modeling of the chronic kidney disease progression rate in patients with type 2 diabetes mellitus

Nikolai A. Pervyshin

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to develop and provide clinical substantiation of experimental mathematical models for the chronic kidney disease (CKD) progression rate in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) using the glomerular filtration rate reduction index (RI_GFR) as original diagnostic parameter.

Material and methods. A cross-sectional observational study of clinical status indices was performed in a sample of patients with type 2 diabetes. The significant predictors of a high rate of CKD progression were identified by regression analysis, three variants of experimental mathematical models were developed with different combinations of arguments with an emphasis on modifiable factors.

Results. The method of one-dimensional logistic regression analysis revealed the indices of clinical status having a significant impact on the rate of CKD progression on the scale of changes in RI_GFR by 1 ml/min/1.73 m² and on the binary classification of outcomes in the groups of "slow" and "fast" decrease in kidneys filtration function with a threshold value of RI_GFR of 4.21 ml/min/1.73 m² per year. These indices were age, body mass index

(BMI), glycemia and duration of diabetes at the time of visit, history of insulin therapy, acute myocardial infarction in the anamnesis, pulse on the popliteal artery, concomitant retinopathy, hypertension risk group, treatment with sulfonylureas and calcium antagonists. Using multidimensional logistic regression, three types of experimental mathematical models were developed, including various combinations of predictors that demonstrated high values of diagnostic significance.

Conclusion. The mathematical modeling of CKD progression in patients with T2DM with the RI_GFR diagnostic index allows for better understanding of the pathology's development patterns. An experimental mathematical model using modifiable drug factors that a doctor can manage during the treatment (administration of sulfonylureas and calcium channel blockers) demonstrated 55.6% sensitivity, 85.3% specificity, AUC 0.76 (0.65; 0.86), which ensured high quality prediction with an accuracy of 77.5%.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, mathematical model, regression logistic analysis.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Pervyshin NA. **Mathematical modeling of the chronic kidney disease progression rate in patients with type 2 diabetes mellitus.** *Science and Innovations in Medicine.* 2024;9(2):88-94. <https://doi.org/10.35693/SIM627354>

Information about author

Nikolai A. Pervyshin – PhD, assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics. <http://orcid.org/0000-0002-9609-2725>

E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Address: Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

Received: 24.07.2023

Accepted: 01.11.2023

Published: 03.03.2024

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные эпидемиологические исследования в России показали, что распространенность диабетической нефропатии составляет 25,9% при СД 1 типа и 18,4% при СД 2 типа [1], признаки ХБП в той или иной мере наблюдаются у 36% лиц в старшей возрастной группе. Среди трудоспособного населения снижение почечной функции отмечено в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний данный показатель возрастает до 26% [2]. Тесная взаимосвязь патогенетических механизмов прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистой патологии позволяет рассматривать данную патологию в рамках новой концепции кардиоренального континуума [3].

По данным НИИЦ эндокринологии, за последние годы отмечено отсутствие значимых изменений уровня смертности пациентов с СД вследствие терминальной хронической почечной недостаточности, динамика показателя составила 6,7–6,9% при СД 1 типа и 1,6–2,0% при СД 2 типа за период с 2016 по 2020 гг. [1]. Одной из основных причин стабилизации ситуации является значительное повышение доступности методов заместительной терапии (диализ и трансплантация почки). При этом необходимо принимать во внимание, что высокотехнологичные методы лечения ХБП требуют больших материальных затрат и оказывают существенное влияние на качество жизни пациента, а также на его трудоспособность и мобильность. По данным Регистра Российского диализного общества, ежегодный прирост числа больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии, в среднем составляет 10,8–11,2%, средний возраст пациентов 47 лет, что относит их к наиболее трудоспособной части населения [4].

При всей очевидности тесной патогенетической взаимосвязи механизмов развития и прогрессирования диабетического поражения почек его диагностика представляет определенные затруднения, в особенности на начальных стадиях, когда терапевтические методы наиболее эффективны и способны оказать значимое влияние на прогноз пациента с СД. Основной причиной такой ситуации является полиморбидный характер поражения, типичный для пациентов с СД 2 типа, у которых основное заболевание сопровождается множественной сопутствующей патологией: АГ, АССЗ, ожирением, острыми сосудистыми событиями и др. [5].

Одним из перспективных направлений изучения закономерностей прогрессирования ХБП при СД 2 типа может стать анализ динамики снижения СКФ и изучение ее взаимосвязей с параметрами клинического статуса пациента, особенно с факторами сердечно-сосудистого риска. Концепция объективной оценки темпа снижения фильтрационной способности почек может быть применена и для разработки критериев ранней диагностики диабетического поражения почек [6].

■ ЦЕЛЬ

Разработка и клиническое обоснование экспериментальных математических моделей темпа прогрессирования ХБП при СД 2 типа с использованием оригинального диагностического параметра индекс снижения скорости клубочковой фильтрации.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Выполнено кроссекционное поперечное обсервационное исследование показателей клинического статуса в выборке пациентов с СД 2 типа.

Случайным образом отобраны 150 протоколов амбулаторных консультаций за период с января по декабрь 2021 года. Сбор первичной медицинской информации участников выполнен с использованием оригинального программного обеспечения «Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с СД» (АРМЭ СД)¹ [7].

Анализируемые показатели клинического статуса соответствовали матрице формализованного протокола [8] консультации АРМЭ СД и включали в себя 72 позиции, разделенные на две группы количественных и качественных переменных.

Анамнестические показатели учитывались с использованием данных АРМЭ СД, определяющих давность наступления следующих событий (в годах на момент консультации): манифестации СД, начала инсулинотерапии, артериальной гипертензии (АГ), острого инфаркта миокарда ОИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), лазерной коагуляции сетчатки. Диагнозы диабетической полинейропатии и/или хронического нарушения кровообращения нижних конечностей, ожирения, дислипидемии учитывались как качественные (наличие/отсутствие в анамнезе) или номинальные параметры (стадия процесса). Учитывались актуальные и ретроспективные данные о медикаментозном лечении СД (инсулин с указанием дозы, год начала приема, пероральные сахароснижающие препараты отдельных групп (сульфонилмочевина, бигуаниды, и-ДПП4, и-SGLT2 с указанием % от максимальной дозы); а также данные о гипотензивной терапии (прием препаратов из групп ингибиторов АПФ, ингибиторов РААС или блокаторов рецепторов к ангиотензину, бета-блокаторов, антагонистов кальциевых каналов, диуретиков).

Характеристика группы участников. Объектом исследования являлись пациенты с СД 2 типа. **Критерии включения:** пациенты с СД 2 типа в возрасте более 18 лет, в формализованном протоколе консультации которых заполнены поля показателей креатинина и HbA1c, а также не менее 75% общеклинических параметров, используемых при анализе результатов, а также уровень СКФ в диапазоне 15–150 мл/мин/1,73 м². **Критерии исключения:** СД 1 типа,

¹Пervyshin N.A., Зеленко Л.С., Галкин Р.А., Спиваков Д.А. «Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для приема пациентов с сахарным диабетом (АРМЭ СД)». Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018619024 от 27 июля 2018 г. <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=644BF10A-C871-4BB6-8E1A-84CC2F818D58>

Участники, n	150	
Пол (м/ж), n (%)	44 (29,3%) / 106 (70,7%)	
Из них на инсулинотерапии, n (%)	109 (72,7%)	
Средний возраст, лет	64,84 ± 8,57	66,0 [60,0; 71,0]
Стаж СД, лет	11,80 ± 7,80	11,0 [6,0; 14,0]
ИМТ, кг/м ²	31,80 ± 5,70	31,6 [27,6; 35,1]
HbA1c, %	8,78 ± 2,70	8,1 [7,2; 9,8]
Креатинин, мкмоль/л	92,66 ± 29,25	84,0 [74,6; 102,5]
СКФ СКД-EPI (мл/мин/1,73 м ²)	72,16 ± 22,38	73,5 [56,0; 92,7]

Таблица 1. Клиническая характеристика выборки исследования факторов динамики прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа

Table 1. Study sample clinical characteristics: the study of the CKD progression factors in patients with type 2 diabetes

острые осложнения СД 2 типа (гипогликемия, кетоацидоз), обострение интеркуррентной патологии на момент консультации, терминальная стадия ХБП (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²), наличие сопутствующих заболеваний, которые могли оказать влияние на фильтрационную функцию почек (анемия, подагра). Клиническая характеристика выборки участников представлена в таблице 1.

Общеклинические методы исследования. Объективное обследование включало сбор жалоб, антропометрическое обследование, измерение основных физикальных показателей (включая «офисное» и «домашнее» АД), определение пульсации артерий нижних конечностей. Всем участникам выполнено лабораторное обследование по стандартной программе диспансерного наблюдения пациентов с СД 2 типа, забор крови проводился утром натощак (не менее 10 часов после последнего приема пищи). В обязательном порядке учитывались следующие биохимические показатели: уровень гликемии, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), креатинина. Расчет СКФ проводился АРМЭ СД в автоматическом режиме по формуле СКД-EPI на основании значений креатинина, возраста и пола.

Статистический анализ данных. Выгрузку первичного материала из базы данных АРМЭ СД по сформированным запросам осуществляли в файл Microsoft Excel; статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения SPSS 25.0. Оценку нормальности распределения проводили по критериям Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Описательная статистика для количественных признаков представлена средним и среднеквадратическим отклонением (M±SD), а также медианой и квартилями (Me (Q1; Q3)); для номинальных признаков числом наблюдений и процентом от размера группы. Метод корреляционного анализа Спирмена использовали для определения тесноты взаимосвязей показателей. Для определения меры влияния отдельных клинических предикторов на динамику прогрессирования ХБП и уточнения патогенетических закономерностей развития патологического процесса использован метод математического моделирования с применением одномерного и многомерного логистического регрессионного анализа. Результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

На ранних этапах исследования была выполнена оценка клинических параметров пациентов в группах с различным уровнем СКФ [9], разработан и клинически обоснован оригинальный диагностический параметр «индекс снижения скорости клубочковой фильтрации» (ИС_СКФ) [6]. Определены

клинические предикторы быстрого прогрессирования ХБП у пациентов СД 2 типа: пол, возраст, длительность заболевания СД и инсулинотерапии, достижение целевых значений гликемического контроля, уровень АД, перенесенный ОИМ, снижение или отсутствие пульсации на подколенной артерии. Выявлен разнонаправленный тренд отдельных показателей гликемического контроля по стадиям ХБП, отмечено значительное снижение влияния гликемических факторов на развернутых стадиях диабетического поражения почек.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Корреляционный анализ, выполненный на предварительном этапе исследования, позволил выделить факторы, достоверно взаимосвязанные с неблагоприятным темпом снижения СКФ при СД 2 типа. Одномерный логистический регрессионный анализ позволил дать количественную оценку вклада отдельных предикторов в темп прогрессирования ХБП (динамика ИС_СКФ на 1 мл/мин/1,73 м² за год). Значения отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (95% ДИ) представлены в таблице 2.

У статистически значимых предикторов (p<0,05) ДИ не включал единицу (за исключением возраста и показателя гликемии на приеме). Бинарные качественные признаки сравнивались по категориям «есть/нет». Полученные результаты продемонстрировали, что наиболее значимыми факторами прогрессирования ХБП являются длительность заболевания СД (ОШ при увеличении на 1 год составляет 0,69 (0,59–0,80), p<0,001) и стаж инсулинотерапии (ОШ при увеличении на 1 год составляет 0,83 (0,72–0,94), p=0,005). Было отмечено, что параметры гликемического контроля оказывают незначительное влияние на динамику снижения СКФ (95% ДИ показателя «гликемия на приеме» включает единицу (0,71–1,01)), параметр достижения целей гликемического контроля delta HbA1c вообще не показал значимой взаимосвязи. При этом факторы, косвенно связанные с гемодинамическими нарушениями (острый инфаркт миокарда в анамнезе, пульс на подколенной артерии, сопутствующая ретинопатия, группа риска АГ), продемонстрировали значимую взаимосвязь с ИС_СКФ.

Фактор	Градации	ОШ (95% ДИ)	P
Возраст	увеличение на 1 год	0,97 (0,93–1,01)	0,181
ИМТ	увеличение на 1 кг/м ²	0,90 (0,83–0,98)	0,014
Гликемия на приеме	увеличение на 1 ммоль/л	0,85 (0,71–1,01)	0,067
Самоконтроль_гликемии_от	увеличение на 1 ммоль/л	0,78 (0,62–0,99)	0,039
Стаж СД на момент конс.	увеличение на 1 год	0,69 (0,59–0,80)	<0,001
Стаж инсулинотерапии, лет	увеличение на 1 год	0,83 (0,72–0,94)	0,005
ОИМ в As	был / не было	0,11 (0,01–0,83)	0,033
Пульс на подколенной артерии	снижен или отсутствует / есть	0,29 (0,10–0,85)	0,023
Ds ретинопатии	есть / нет	0,29 (0,11–0,75)	0,010
Ds ЭКО	есть / нет	0,34 (0,14–0,84)	0,020
Группа риска АГ	IV / нет	0,20 (0,06–0,70)	0,012
Лечение СД СМ	есть / нет	3,96 (1,57–9,99)	0,004
Антагонист кальция	есть / нет	0,09 (0,01–0,68)	0,020

Таблица 2. Оценка вклада отдельных клинических предикторов в темп прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа

Table 2. Assessment of the individual clinical predictors contributing to the rate of CKD progression in patients with type 2 diabetes

Предиктор	Градации	ОШ, (95% ДИ)	P
Возраст	старше 65 / младше 65	0,38 (0,15–0,93)	0,034
ИМТ	референс: норма	1,00	1,000
	избыточная масса тела / норма	0,30 (0,07–1,25)	0,098
	ожирение 1 / норма	0,18 (0,05–0,63)	0,008
	ожирение 2 / норма	0,21 (0,05–0,91)	0,037
	ожирение 3 / норма	0,17 (0,03–1,07)	0,059
Стаж СД на момент консультации	референс: более 10 лет	1,00	1,000
	5–9 лет / референс	162,50 (18,18–1452,24)	0,004
	до 5 лет / референс	7,22 (1,91–27,28)	0,000
Стаж инсулинотерапии	референс: более 5 лет	1,00	0,003
	1–4 года / референс	9,10 (2,50–33,13)	0,001
	нет / референс	2,53 (0,22–29,29)	0,457
ОИМ в As	был / не было	0,11 (0,01–0,83)	0,033
Ps на подколенной артерии	снижен, отсутствует / есть	0,29 (0,10–0,85)	0,023
Ds ретинопатии	есть / нет	0,29 (0,11–0,75)	0,010
Группа риска АГ	IV / нет	0,20 (0,06–0,70)	0,012
Лечение СД СМ	есть / нет	3,96 (1,57–9,99)	0,004
Антагонист кальция	есть / нет	0,09 (0,01–0,68)	0,020

Таблица 3. Оценка вклада отдельных клинических предикторов в темп прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа при выделении референсных групп

Table 3. Assessment of the individual clinical predictors contributing to the rate of CKD progression in patients with type 2 diabetes in selected reference groups

У полных пациентов с СД 2 типа СКФ снижается медленнее (ИМТ $p=0,014$, Ds ЭКО $p=0,02$). Важные данные получены при изучении медикаментозных факторов: применение препаратов сульфонилмочевины влияет на темп прогрессирования ХБП негативно (ОШ=3,96 (1,57–9,99), $p=0,004$) в отличие от препаратов антагонистов кальция, которые снижают динамику (ОШ=0,09 (0,01–0,68), $p=0,02$).

Для удобства клинической интерпретации и прикладного использования количественные переменные были разделены на подгруппы номинальных признаков, одна из которых была принята за референс (ОШ=1). При оценке влияния на исход учитывалось, что ОШ, имеющее значение менее 1, свидетельствует о том, что вероятность выявить фактор риска в

группе сравнения ниже, чем в референсной, то есть такой фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода. Переменная отклика ИС_СКФ оценивалась по бинарной шкале: медленное прогрессирование ХБП при значении ИС_СКФ < 4 мл/мин/1,73 м² за год и быстрое прогрессирование ХБП при значении ИС_СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73 м² за год. За пороговое значение деления функции принят верхний квартиль распределения показателя в генеральной выборке (4 мл/мин/1,73 м² за год). Значения ОШ представлены в таблице 3.

За референсное значение переменной «стаж СД» взято ОШ=1 группы пациентов с длительностью заболевания более 10 лет (самой многочисленной в выборке). Аналогичным образом выбран референс для показателя «стаж инсулинотерапии» (более 5 лет). Для показателя ИМТ сравнение ОШ проводилось по отношению к норме отдельно для каждой стадии ожирения. Часть факторов не вошла в перечень предикторов, поскольку для показателей, описывающих одно явление, предпочтение было отдано тем, которые имеют возможность объективного контроля.

Математическое моделирование динамики прогрессирования ХБП при СД 2 типа методом множественной логистической регрессии. Примененный метод позволяет изучить совместный эффект различных комбинаций предикторов на темп снижения СКФ. Многие клинические предикторы тесно патогенетически взаимосвязаны, их сочетанное действие может «перекрывать» и потенцировать друг друга или оказывать обратное влияние. Поскольку представленные модели несли исключительно познавательный, а не прикладной характер [10], из списка предикторов был принудительно удален наиболее мощный фактор длительности заболевания СД. Три варианта прогностических моделей с различными комбинациями переменных представлены в таблице 4.

Анализ характеристик многомерных логистических моделей с различными комбинациями переменных представлен в таблице 5.

Представленные варианты математических моделей имеют приемлемые значения чувствительности (от 55,6% до 81,5%), специфичности (от 80,0% до 85,3%) и точности (от 77,5% до 80,4%). Анализ ROC-кривых позволяет определить пороговую вероятность и диагностическую значимость моделей, в которых учтено влияние различных аргументов (рисунки 1–3).

№	Предиктор	Шкала	ОШ (95% ДИ)	P
1	Стаж инсулинотерапии, лет	1–4 года / более 5 лет	13,94 (3,21–60,58)	<0,001
	ОИМ в As	был / не был	0,05 (0,01–0,47)	0,009
	Пульс на подколенной артерии	снижен или отсутствует / есть	0,14 (0,03–0,54)	0,005
	Антагонист кальция	есть / нет	0,07 (0,01–0,68)	0,022
	Константа	–	–	0,016
2	Стаж инсулинотерапии, лет	1–4 года / 5 лет и больше	9,73 (2,46–38,48)	0,001
	Пульс на подколенной артерии	снижен или отсутствует / есть	0,15 (0,04–0,54)	0,003
	Антагонист кальция	есть / нет	0,11 (0,01–0,99)	0,049
	Константа	–	–	0,005
3	Препараты сульфонилмочевины	есть / нет	4,30 (1,61–11,48)	0,004
	Антагонист кальция	есть / нет	0,08 (0,01–0,64)	0,017
	Константа	–	–	<0,001

Таблица 4. Варианты многомерных прогностических моделей прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа

Table 4. Variants of multidimensional prognostic models of CKD development in patients with type 2 diabetes

№	Пороговая вероятность	Характеристики	Значения
1	0,2	Чувствительность	81,5%
		Специфичность	80,0%
		Точность	80,4%
2	0,3	Чувствительность	70,4%
		Специфичность	82,7%
		Точность	79,4%
3	0,39	Чувствительность	55,6%
		Специфичность	85,3%
		Точность	77,5%

Таблица 5. Характеристики моделей прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа с различными комбинациями предикторов

Table 5. Characteristics of CKD progression models in patients with type 2 diabetes with different combinations of predictors

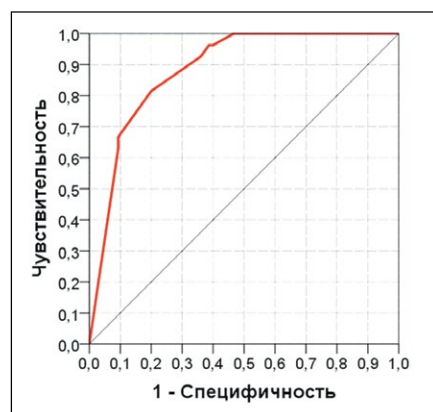


Рисунок 1. ROC-кривая модели прогрессирования ХБП при СД 2 типа №1 (аргументы: длительность инсулинотерапии, острый инфаркт миокарда в анамнезе, отсутствие пульса на подколенной артерии, прием препаратов антагонистов кальция).

Figure 1. The ROC curve of CKD progression model in type 2 diabetes No.1 (arguments: duration of insulin therapy, history of acute myocardial infarction, absence of pulse in the popliteal artery, calcium channel blockers intake).

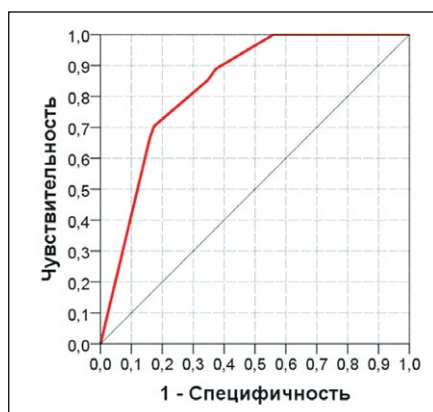


Рисунок 2. ROC-кривая модели прогрессирования ХБП при СД 2 типа №2 (аргументы: длительность инсулинотерапии, отсутствие пульса на подколенной артерии, прием препаратов антагонистов кальция).

Figure 2. The ROC curve of CKD progression model in type 2 diabetes mellitus No.2 (arguments: duration of insulin therapy, absence of pulse in the popliteal artery, calcium channel blockers intake).

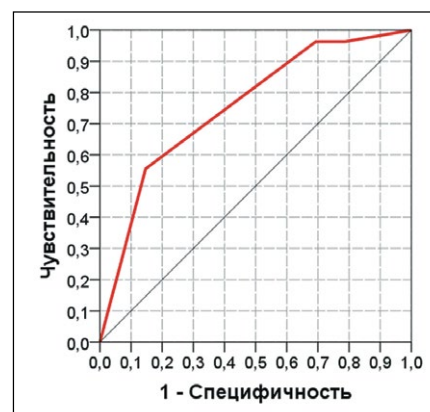


Рисунок 3. ROC-кривая модели прогрессирования ХБП при СД 2 типа №3 (аргументы: прием препаратов антагонистов кальция и сульфонилмочевины).

Figure 3. The ROC curve of CKD progression model in type 2 diabetes No.3 (arguments: calcium channel blockers and sulfonylureas intake).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ взаимосвязей показателей клинического статуса и оригинального диагностического параметра ИС_СКФ, выполненный на ранних этапах исследования, позволил расширить представления о динамике прогрессирования ХБП и выделить наиболее значимые факторы, оказывающие влияние на темп развития диабетического поражения почек [6, 9]. Их многообразии отражает полиморфизм патогенетических механизмов, задействованных в развитии патологического процесса: гемодинамических, связанных с нарушением углеводного обмена, сосудистых осложнений, а также сопутствующей коморбидной патологии.

Математическое моделирование с применением ИС_СКФ выявило много интересных и парадоксальных особенностей динамики прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа. Полученные результаты подтвердили, что снижение фильтрационной функции почек при СД 2 типа происходит неравномерно на различных стадиях развития ХБП. Длительность заболевания СД (ОШ 0,69 (0,59–0,80), $p < 0,001$) оказывает наиболее мощное влияние на динамику снижения СКФ, при этом на ранних стадиях темп прогрессирования ХБП наиболее быстрый. Параметр delta HbA1c, являющийся маркером достижения целей гликемического контроля, вообще не показал значимого влияния на ИС_СКФ ($p = 0,526$), что косвенно подтверждает предположение о том, что весомость гликемического контроля в прогрессировании ХБП не так велика, как влияние гемодинамических факторов. Аналогичные данные были продемонстрированы в математической модели, разработанной по результатам международного многоцентрового исследования факторов риска развития ХБП, вызванной различными этиологическими причинами. При сравнении диабетической когорты и лиц, не имеющих СД, в группе участников с СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² определены следующие факторы: наличие сопутствующих атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ОШ = 1,36 (1,31–1,41); наличие сопутствующей АГ – ОШ = 1,61 (1,53–1,69); для абсолютного

уровня HbA1c (на 1%) – ОШ = 1,09 (1,07–1,09) [11]. Еще одна математическая модель развития ХБП, разработанная НМИЦ Эндокринологии в ходе исследования развития ХБП в когорте пациентов с СД, также подтверждает это предположение: ROC-кривая абсолютного значения HbA1c показала значение AUC 0,550, что свидетельствует о приемлемой, но невысокой диагностической значимости данного фактора; при пороговом значении HbA1c = 7,3% ОШ составляло 1,55 (1,44–1,67), $p < 0,001$ [12]. Можно предположить, что фактор хронической гипергликемии играет наибольшую роль именно на ранних стадиях развития ХБП, являясь триггером для каскада биохимических, гуморальных и эндокринных процессов, приводящих к повреждению почки. На более поздних стадиях приоритетное значение приобретают системные гемодинамические нарушения, которые приводят к формированию полноценного симптомокомплекса КРС.

Требуют дальнейшего изучения и клинического обоснования полученные данные о мере влияния на ИС_СКФ показателя события ОИМ в анамнезе. Согласно результатам регрессионного анализа, этот фактор достоверно снижает темп прогрессирования ХБП с ОШ = 0,11 (0,01–0,83), $p = 0,033$. Выявленной закономерности можно дать следующее объяснение: с одной стороны, острые сосудистые события являются закономерным итогом генерализованного атеросклеротического процесса и отражают этапы формирования КРС; с другой стороны, пациенты, перенесшие ОИМ, находятся под тщательным диспансерным наблюдением, регулярно контролируют уровень липидов и АД, получают полноценную гипотензивную терапию несколькими препаратами, достигают более низких целевых значений АД, у некоторых из них удается снизить уровень липопротеидов низкой плотности до экстремально низких значений. По всей видимости, именно эти комплексные, систематические и методичные амбулаторные мероприятия приводят к тому, что темп прогрессирования ХБП у этой категории пациентов с СД значимо снижается, несмотря на сохраняющийся высокий

сердечно-сосудистый риск. Похожие результаты были получены в отечественном исследовании состояния углеводного обмена пациентов трудоспособного возраста, перенесших ОИМ: наличие сопутствующего СД 2 типа не оказало прямого негативного влияния на отдаленный прогноз ОИМ, но продолжительность заболевания СД усугубляла тяжесть течения постинфарктного периода ($p=0,004$) [13].

При построении многомерных математических моделей прогрессирования ХБП, рассмотренных в настоящей статье, был принудительно исключен аргумент длительности заболевания СД, который оказывает наиболее значимое влияние на ИС_СКФ. Это позволило выделить и оценить специфическое комплексное влияние именно тех факторов, которые вошли в разработанные модели: стаж инсулинотерапии, ОИМ в анамнезе, пульс на подколенной артерии, лечение антагонистами кальция, препаратами сульфонилмочевины. Обращает на себя внимание, что все рассмотренные модели сохранили высокие значения чувствительности и специфичности, несмотря на исключение фактора длительности СД.

Объективный взгляд на совокупность выделенных в настоящей работе значимых факторов высокого темпа прогрессирования ХБП подводит к серьезному практическому заключению: даже на ранних этапах развития ХБП амбулаторный эндокринолог не в состоянии радикально повлиять на большую часть из них. Возраст, длительность заболевания СД, наличие и длительность инсулинотерапии, ОИМ в анамнезе, диагноз ретинопатии предстают перед практическим врачом как данность, при которой лечебные усилия вынужденно сводятся лишь к поддержанию жизненно важных функций почек в условиях сниженных компенсаторных возможностей сохранившихся нефронов. Потенциально модифицируемыми остаются три позиции: ИМТ и медикаментозное лечение препаратами сульфонилмочевины и антагонистов кальция.

В экспериментальную математическую модель №3 были включены всего два модифицируемых фактора, на которые возможно оказать влияние в условиях амбулаторного приема: лечение препаратами сульфонилмочевины и антагонистов кальция. Формула модели:

$$\text{Вероятность быстрого прогрессирования} = \frac{e^{(-1,245 + 1,458 * \text{лечение препаратами сульфонилмочевины} - 2,54 * \text{лечение препаратами антагонистов кальция})}}{(1 + e^{(-1,245 + 1,458 * \text{лечение препаратами сульфонилмочевины} - 2,54 * \text{лечение препаратами антагонистов кальция})})},$$

где e – основание натуральных логарифмов.

При превышении порогового значения 0,39 вероятность быстрого снижения СКФ оценивается высокой по бинарной

шкале (ИС_СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73м² за год). Данная модель с высокой значимостью ($p<0,033$) продемонстрировала приемлемую чувствительность 55,6% и высокую специфичность 85,3%. Площадь покрытия под ROC-кривой AUC составила 0,76 (0,65; 0,86), что обеспечивает высокое качество прогноза с точностью 77,5%.

Таким образом, сравнение различных вариантов математических моделей динамики прогрессирования ХБП с клинических позиций приводит к заключению о том, что ощутимо «улучшать» прогноз исхода ХБП при СД 2 типа возможно, лишь предупреждая развитие диабетического поражения почек путем своевременной диагностики и как можно более раннего назначения препаратов с доказанным нефропротективным эффектом.

Анализ закономерностей динамики прогрессирования ХБП и развития КРС требует дальнейшего изучения с расширением спектра лабораторных показателей и использованием ретроспективного дизайна исследования.

■ ВЫВОДЫ

1. Разработанные математические модели прогрессирования ХБП при СД 2 типа с применением диагностического индекса ИС_СКФ позволяют получить новые представления о мере влияния различных показателей клинического статуса пациентов на динамику развития патологического процесса.

2. Методом одномерного логистического регрессионного анализа выявлены предикторы, оказывающие значимое влияние на темп прогрессирования ХБП по бинарной классификации исходов в группах «медленного» и «быстрого» снижения фильтрационной функции почек с пороговым значением ИС_СКФ 4,21 4 мл/мин/1,73м² за год: возраст, ИМТ, гликемия на приеме, длительность СД на момент консультации, стаж инсулинотерапии, острый инфаркт миокарда в анамнезе, пульс на подколенной артерии, сопутствующая ретинопатия, группа риска АГ, лечение препаратами сульфонилмочевины и антагонистов кальция.

3. Экспериментальные математические модели динамики прогрессирования ХБП с различными комбинациями переменных, исключаяющие наиболее статистически значимый аргумент длительности заболевания СД, продемонстрировали высокие показатели чувствительности и специфичности.

4. Экспериментальная модель, включающая в себя только модифицируемые факторы лечения препаратами сульфонилмочевины и антагонистов кальция, показала следующие характеристики: чувствительность 55,6%; специфичность 85,3%, AUC 0,76 (0,65; 0,86), что обеспечивает высокое качество прогноза с точностью 77,5%. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the author's initiative without external funding.
Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.). [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-221]. <https://doi.org/10.14341/DM12759>
2. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology*. 2012;16(1):89-115. (In Russ.). [Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89-115] <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>
3. Demidova TYu, Zenina SG. New accents in type 2 diabetes mellitus management: early prevention of cardiorenal complications. *Therapy*. 2020;6(8):55-63. (In Russ.). [Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Новые акценты в управлении сахарным диабетом 2 типа: ранняя профилактика кардиоренальных осложнений. *Терапия*. 2020;6(8):55-63]. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.8.55-63>
4. Tomilina AM, Andrushev NG, Peregudova NG, et al. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2010-2015. *Nephrology and dialysis*. 2017;19(4):1-95. (In Russ.). [Томилина Н.А., Андрушев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2017;19(4):1-95]. <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95>
5. Markova AV, Korsunova EN, Aristarin MA. Cardiovascular risk in patients with arterial hypertension in combination with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Modern problems of science and education*. 2015;2. (In Russ.). [Маркова А.В., Корсунова Е.Н., Аристарин М.А. Сердечно-сосудистый риск у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2]. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17375>
6. Pervyshin NA. A diagnostic criterion for the dynamics of chronic kidney disease in patients with diabetes. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2023;23(1):65-72. (In Russ.). [Первышин Н.А. Диагностический критерий динамики прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):65-72]. <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2023.23.1.65-72>
7. Pervyshin NA, Lebedeva IV, Lebedeva EA. Outpatient care formalization and informatization for patients with diabetes mellitus. *Preventive medicine*. 2021;24(3):14-21. (In Russ.). [Первышин Н.А., Лебедева И.В., Лебедева Е.А. Формализация и информатизация амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом. *Профилактическая медицина*. 2021;24(3):14-21]. <https://doi.org/10.17116/profmed20212403114>
8. Pervyshin NA, Galkin RA. Formalized protocol of outpatient admission of patients with diabetes mellitus by an endocrinologist. *Preventive medicine*. 2018;6(21):87-92. (In Russ.). [Первышин Н.А., Галкин Р.А. Формализованный протокол амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом врачом-эндокринологом. *Профилактическая медицина*. 2018;6(21):87-92]. <https://doi.org/10.17116/profmed20182106187>
9. Pervyshin NA, Lebedeva EA, Galkin RA, et al. Analysis of clinical features of patients with type 2 diabetes mellitus with different levels of glomerular filtration rate. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2022;22(1):55-63. (In Russ.). [Первышин Н.А., Лебедева Е.А., Галкин Р.А., и др. Анализ клинических признаков пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группах с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2022;22(1):55-63]. <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2022.22.1.55-63>
10. Varaksin AN. *Statistical models of regression type in ecology and medicine*. Ekaterinburg, 2006. (In Russ.). [Вараксин А.Н. *Статистические модели регрессионного типа в экологии и медицине*. Екатеринбург, 2006].
11. Nelson R, Grams M, Ballew S, et al. Development of Risk Prediction Equations for Incident Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2019;322(21):2104-14. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.17379>
12. Vikulova OK. *Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus: epidemiological and clinical aspects of the use of genomic and proteomic markers in preclinical diagnosis and treatment*. [Dissertation]. M., 2021. (In Russ.). [Викулова О.К. *Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: эпидемиологические и клинические аспекты применения геномных и протеомных маркеров в доклинической диагностике и лечении*. Диссертация на соискание ученой степени д-ра мед. наук. М., 2021]. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/avtoreferat_vikulova_ok_itog_okonch.pdf
13. Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Borel KN, et al. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. *Diabetes mellitus*. 2018;21(2):105-112. (In Russ.). [Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н., и др. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп. *Сахарный диабет*. 2018;21(2):105-112]. <https://doi.org/10.14341/DM8828>

Риск здоровью населения, ассоциированный с качеством питьевой воды и пищевых продуктов, и заболеваемость колоректальным раком

Л.А. Гиниятуллина¹, Н.З. Юсупова¹, А.Н. Хисамутдинов², В.М. Бектимирова¹

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Казань, Россия)

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Аннотация

Цель – оценить риск здоровью населения, ассоциированный с качеством питьевой воды и пищевых продуктов, в районах с разным уровнем заболеваемости колоректальным раком.

Материал и методы. Была проведена оценка канцерогенного риска и риска развития общетоксических эффектов, обусловленная поступлением ксенобиотиков с пищевыми продуктами и питьевой водой, в районах, отличающихся по уровню заболеваемости колоректальным раком. Для оценки риска были использованы результаты лабораторных исследований, выполненные в рамках проведения социально-гигиенического мониторинга за период 2014–2021 гг.

Результаты. Установлены приоритетные загрязняющие вещества, вносящие наибольший вклад в величину канцерогенного риска. Диапазон суммарного канцерогенного риска в зависимости от соединений мышьяка варьирует в Арском районе от допустимого до высокого (от 4,98E-05 до 2,70E-03), в Дрозжановском – от допустимого до настораживающего (от 6,81E-05 до 2,02E-04); в Азнакаевском – от настораживающего до высокого

(от 1,99E-04 до 2,21E-03), в Камско-Устьинском риск оценивается как настораживающий (от 2,15E-04 до 4,13E-04), в Ютазинском – как высокий (от 2,91E-03 до 1,80E-02). Суммарный индекс опасности, обусловленный поступлением нитратов с пищевыми продуктами и питьевой водой, варьирует от минимального в Арском районе (HI=0,31) до настораживающего в Камско-Устьинском районе (HI=3,13). Риск развития неканцерогенных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленный природными особенностями источников питьевого водоснабжения, во всех районах оценивается как допустимый.

Выводы. На территориях, характеризующихся повышенным уровнем заболеваемости колоректальным раком, отмечаются более высокие уровни канцерогенного риска здоровью, обусловленные поступлением ксенобиотиков с пищевыми продуктами и питьевой водой (от настораживающего до высокого).

Ключевые слова: риск здоровью, питьевая вода, пищевые продукты, колоректальный рак, заболеваемость.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Гиниятуллина Л.А., Юсупова Н.З., Хисамутдинов А.Н., Бектимирова В.М. Риск здоровью населения, ассоциированный с качеством питьевой воды и пищевых продуктов, и заболеваемость колоректальным раком. Наука и инновации в медицине. 2024;(2):95-102. <https://doi.org/10.35693/SIM375272>

Сведения об авторах

Гиниятуллина Л.А. – ассистент кафедры общей гигиены.
<https://orcid.org/0000-0002-9243-8688>
E-mail: Liliya261276@mail.ru

Юсупова Н.З. – д-р мед. наук, доцент, заместитель директора по учебной работе, заведующая кафедрой общей гигиены.
<https://orcid.org/0000-0002-8052-2620> E-mail: nelya321@mail.ru

Хисамутдинов А.Н. – канд. мед. наук, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья.
<https://orcid.org/0000-0001-6136-7568> E-mail: alfnis@mail.ru

Бектимирова В.М. – аспирант кафедры общей гигиены.
<https://orcid.org/0009-0000-7131-5614> E-mail: Vasilya_b@mail.ru

Автор для переписки

Гиниятуллина Лилия Ангамовна
Адрес: Казанская государственная медицинская академия,
ул. Бутлерова, 36, г. Казань, Россия, 420012.
E-mail: Liliya261276@mail.ru

Список сокращений

КРР – колоректальный рак; ПП – пищевой продукт;
ПВ – питьевая вода; ОБДХ – обследование бюджета домашнего хозяйства;
ГХЦГ – гексахлорциклогексан; ПХБ – полихлорированный бифенил.

Получено: 02.05.2023

Одобрено: 03.12.2023

Опубликовано: 13.02.2024

Public health risk associated with the quality of drinking water and food, and the incidence of colorectal cancer

Liliya A. Giniyatullina¹, Nailya Z. Yusupova¹, Alfir N. Khisamutdinov², Vasilya M. Bektimirova¹

¹Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

²Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Abstract

Aim – to assess the public health risk associated with the quality of drinking water and food in areas with different levels of incidence of colorectal cancer.

Material and methods. An assessment was made of the carcinogenic risk and the risk of developing general toxic effects due to the intake of xenobiotics with food and drinking water in areas that differ in the incidence of colorectal cancer. To assess the risk, we used the results of laboratory studies performed as part of the social and hygienic monitoring for the period 2014–2021.

Results. Priority pollutants that make the greatest contribution to the carcinogenic risk have been identified. The range of total carcinogenic risk, depending on arsenic compounds, varied in the Arsky district from acceptable to high (from 4.98E-05 to 2.70E-03), in Drozhzhanovsky – from acceptable to alarming (from 6.81E-05 to 2.02E-04); in Aznakaevsky – from alarming

to high (from 1.99E-04 to 2.21E-03). In the Kamsko-Ustyinsky district, the risk was assessed as alarming (from 2.15E-04 to 4.13E-04), in Yutazinsky as high (from 2.91E-03 to 1.80E-02). The total hazard index associated with the intake of nitrates with food and drinking water varied from the minimum in the Arsky district (HI=0.31) to the alarming one in the Kamsko-Ustyinsky district (HI=3.13). The risk of developing non-carcinogenic effects in the gastrointestinal tract, due to the natural characteristics of drinking water sources, was assessed as acceptable in all areas.

Conclusion. In areas with an increased incidence of colorectal cancer, there were higher levels of carcinogenic health risk due to the intake of xenobiotics with food and drinking water (from alarming to high).

Keywords: health risk, drinking water, food, colorectal cancer, incidence.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Giniyatullina LA, Yusupova NZ, Khisamutdinov AN, Bektimirova VM. **Public health risk associated with the quality of drinking water and food, and the incidence of colorectal cancer.** *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(2):95-102. <https://doi.org/10.35693/SIM375272>

Information about authors

Liliya A. Giniyatullina – assistant of the Department of General Hygiene.

<https://orcid.org/0000-0002-9243-8688>

E-mail: Liliya261276@mail.ru

Nailiya Z. Yusupova – PhD, Associate professor, Deputy Director

for Academic Affairs, Head of the Department of General Hygiene.

<https://orcid.org/0000-0002-8052-2620>

E-mail: nelya321@mail.ru

Alfir N. Khisamutdinov - PhD, Associate professor of the Department of Health Organization and Public Health.

<https://orcid.org/0000-0001-6136-7568> E-mail: alfhis@mail.ru

Vasilya M. Bektimirova - a postgraduate student

of the Department of General Hygiene.

<https://orcid.org/0009-0000-7131-5614> E-mail: Vasilya_b@mail.ru

Corresponding Author

Liliya A. Giniyatullina

Address: Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov st.,

Kazan, Russia, 420012. E-mail: Liliya261276@mail.ru

Received: 02.05.2023

Accepted: 03.12.2023

Published: 13.02.2024

■ ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) входит в число актуальных онкологических заболеваний, инцидентность которых значительно растет. В России заболеваемость КРР находится на среднем уровне по отношению к мировой, однако характеризуется неуклонным ростом. В 2021 году на долю КРР в структуре онкологической заболеваемости приходилось 12,2% [1]. По данным литературы, риск развития КРР в течение жизни (до 75 лет) для россиян составляет 3,0% [2]. Также отмечается неблагоприятная тенденция роста КРР среди лиц молодого возраста [3, 4].

Многочисленными исследованиями показана значимость различных факторов риска в возникновении КРР. Возраст, генетические и экологические факторы играют значимую роль в развитии КРР [5]. Важнейшим фактором риска развития КРР является низкий уровень физической активности. При этом даже умеренный уровень физических нагрузок ассоциирован со значительным снижением риска развития КРР; физически активные люди имеют на 20–30% сниженный риск развития КРР [6, 7].

Оценка факторов, связанных с питанием и пищевыми привычками, в развитии КРР подтвердила значимость индекса массы тела более 25, употребление алкоголя более двух раз в месяц с преобладанием крепкого, употребление красного мяса более 10 раз в месяц, количество потребляемых свежих фруктов менее 100 г за раз, предпочтение жирной пищи [8]. Красное мясо, обработанное мясо, консервированные продукты, насыщенные животные жиры, продукты с высоким содержанием сахара, острая пища, рафинированные углеводы являются факторами риска развития КРР. И наоборот, кальций, витамин Д, общее потребление овощей, фруктов, клетчатки, соевые продукты, селен, витамины С, Е, В12, альфа-каротин, бета-каротин, фолиевая кислота играют защитную роль против риска КРР [9]. Выявлена положительная связь между потреблением алкоголя (>28 г/день) и раком толстой кишки. Предполагается, что ацетальдегид, метаболит этанола, является канцерогенным, воздействуя на синтез, восстановление, изменение структуры и функции ДНК и увеличивает пролиферацию слизистой оболочки толстой кишки [10]. Наряду с употреблением алкоголя повышению риска развития КРР способствует курение табака [11].

Качественный состав питьевой воды (ПВ) также может являться фактором риска КРР. В проведенном в Китае проспективном когортном исследовании показано, что употребление воды из подземных источников в течение длительного времени влияет на риск возникновения рака толстой кишки, что

может быть связано с высокой минерализацией подземных вод и содержанием в них веществ, которые могут проявлять канцерогенные свойства (мышьяк, селен и др.) [12]. Значительным фактором риска развития КРР является длительное употребление хлорированной воды [13, 14]. Нитраты в ПВ могут увеличить риск развития КРР из-за эндогенного превращения в канцерогенные N-нитрозосоединения; статистически значимые повышенные риски отмечаются при содержании нитратов в ПВ выше 3,87 мг/л, что значительно ниже существующего стандарта нитратов в ПВ [15]. Установлено, что для рака ободочной кишки приоритетными канцерогенами являются хром и кадмий в ПВ, а также кадмий, свинец и мышьяк в пищевых продуктах, а для рака ректосигмоидного соединения и прямой кишки – тетрахлорэтилен, бенз(а)пирен в ПВ и кадмий в пищевых продуктах (ПП) [16]. Таким образом, выявление факторов риска КРР, их регулирование являются актуальными задачами с точки зрения профилактики данной патологии.

■ ЦЕЛЬ

Оценить риск здоровью населения, ассоциированный с качеством ПВ и ПП, в районах с разным уровнем заболеваемости КРР.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на территории Республики Татарстан. Для проведения расчетов по оценке риска здоровью населения была использована база данных системы социально-гигиенического мониторинга (протоколы анализа проб питьевой воды и пищевых продуктов с территорий изученных районов за 2014–2021 гг., выполненных испытательным лабораторным центром ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан» (Татарстан). Оценка риска проводилась по классической схеме¹. Был рассмотрен сценарий экспозиции, предполагающий поступление химических контаннантов пероральным путем с ПП и ПВ; использованы данные о содержании химических веществ на уровнях медианы (Me) и 90-го перцентиля (P90). В связи с тем, что лабораторно в пищевых продуктах определялась общая форма мышьяка, канцерогенный риск оценивался по двум сценариям: 1 – весь мышьяк принимался за неорганический (обладающий канцерогенным эффектом); 2 – весь мышьяк принимался за органический (не обладающий канцерогенным эффектом). Расчет среднесуточных доз поступления токсичных элементов в организм среди всего населения с основными группами ПП проводился с учетом съедобной части продуктов².

¹В соответствии с Р 2.1.10.1920–04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду». М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.

²В соответствии с методическими указаниями 2.3.7-2519-09 «Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаннантов пищевых продуктов на население». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010.

Ксенобиотики определялись в мясной продукции, яйцах и продуктах их переработки, молоке и молочных продуктах, хлебе и хлебобулочной продукции, сахаре и кондитерских изделиях, плодоовощной продукции. В качестве данных о потреблении ПП населением использованы данные о средне-душевом годовом потреблении основных групп ПП (верхняя 95% доверительная граница среднего значения), полученные по результатам выборочного обследования бюджетов домашних хозяйств (ОБДХ) (таблица 1).

При расчетах канцерогенного риска были использованы рекомендуемые стандартные значения факторов экспозиции, факторы канцерогенного потенциала; риска развития общетоксических эффектов – референтные дозы и сведения о критических органах и системах. При оценке канцерогенного риска, обусловленного поступлением веществ с ПВ, учитывался только пероральный путь.

Содержащиеся в ПП и ПВ нитраты способны к эндогенному превращению в канцерогенные N-нитрозосоединения, а химический состав ПВ (повышенная минерализация, высокое содержание сульфатов, железа, бора и др.) может способствовать возникновению воспалительных заболеваний кишечника и привести к увеличению риска развития КРР. Поэтому было проанализировано содержание нитратов в ПП, а также различия в химическом составе ПВ на изученных территориях. Дана оценка риска развития общетоксических эффектов, обусловленных поступлением нитратов с ПП и ПВ, а также риск развития неканцерогенных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, связанный с качеством ПВ.

Выбор районов исследования для проведения оценки риска здоровью осуществлялся на основании предварительно проведенного с целью выявления различий в заболеваемости КРР на территории Татарстана иерархического кластерного анализа с использованием метода Варда; окончательная кластеризация проводилась на основе метода k-средних. В кластерном анализе были использованы стандартизованные показатели заболеваемости КРР (в качестве стандарта – данные о по возрасту составе населения Республики Татарстан). Уровень значимости для проверки нулевых гипотез принимался равным 0,05. Всего было выделено 4 кластера, в которых установлены статистически значимые различия между показателями заболеваемости КРР.

Из различных кластеров, отличающихся по уровню заболеваемости КРР, для оценки риска были выбраны следующие муниципальные районы: из первого кластера – Ютазинский (с

максимальным среднееголетним показателем заболеваемости КРР), из второго кластера – Камско-Устьинский (максимальный уровень заболеваемости раком прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса), из третьего кластера – Азнакаевский (максимальный уровень заболеваемости раком ободочной кишки), из четвертого кластера – Дрожжановский и Арский муниципальные районы (минимальные показатели заболеваемости КРР).

Для статистической обработки материалов исследования использовались стандартные прикладные пакеты Excel-2017, STATISTICA Trial версия 13.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из химических загрязнителей, содержание которых контролируется в ПП на территории Республики Татарстан, к канцерогенам относятся кадмий, мышьяк, свинец, бенз(а)пирен, полихлорированные бифенилы (ПХБ), гексахлорбензол, гексахлоран (ГХЦГ), гептахлор, альфа-линдан, бета-линдан, линдан, ДДТ и его метаболиты, циперметрин.

В Азнакаевском районе наибольший вклад в общее значение экспозиции свинца вносят такие группы ПП, как молоко и молочные продукты (Me-0,01 мг/кг, P90-0,027 мг/кг), хлеб и хлебобулочные изделия (Me-0,019 мг/кг, P90-0,11 мг/кг), мясо и мясные продукты (Me-0,009 мг/кг, P90-0,067 мг/кг); кадмия – хлеб и хлебобулочные изделия (Me-0,07 мг/кг, P90-0,036 мг/кг), картофель (Me-0,004 мг/кг, P90-0,004 мг/кг), молоко и молочные продукты (Me-0,001 мг/кг, P90-0,006 мг/кг); мышьяка – картофель (Me-0,051 мг/кг, P90-0,051 мг/кг), хлеб и хлебобулочные изделия (Me-0,013 мг/кг, P90-0,105 мг/кг), овощи и бахчевые культуры (Me-0,014 мг/кг, P90-0,041 мг/кг). В Арском районе группы продуктов с наибольшим вкладом в экспозицию свинца – картофель (Me-0,04 мг/кг, P90-0,044 мг/кг), сахар, кондитерские изделия (Me-0,087 мг/кг, P90-0,087 мг/кг), овощи и бахчевые культуры (Me-0,04 мг/кг, P90-0,044 мг/кг); кадмия – сахар и кондитерские изделия (Me-0,007 мг/кг, P90-0,007 мг/кг), мясо и мясные продукты (Me-0,002 мг/кг, P90-0,021 мг/кг). В Дрожжановском районе экспозиция свинца и кадмия обусловлена мясом и мясными продуктами (Me-0,057 и 0,006 мг/кг, P90-0,057 и 0,006 мг/кг соответственно). В Камско-Устьинском районе экспозиция свинца и кадмия обусловлена хлебом и хлебобулочными изделиями (Me-0,01 и 0,0005 мг/кг, P90-0,023 и 0,001 мг/кг соответственно); ГХЦГ – мясом и мясными продуктами (Me-0,000035 мг/кг, P90-0,00007 мг/кг). В Ютазинском районе группы продуктов с наибольшим вкладом в экспозицию свинца – молоко и молочные продукты (Me-0,025 мг/кг, P90-0,037 мг/кг), хлеб и хлебобулочные изделия (Me-0,037 мг/кг, P90-0,045 мг/кг), мясо и мясные продукты (Me-0,016 мг/кг, P90-0,084 мг/кг); кадмия – молоко и молочные продукты (Me-0,009 мг/кг, P90-0,01 мг/кг), картофель (Me-0,005 мг/кг, P90-0,009 мг/кг), хлеб и хлебобулочные изделия (Me-0,005 мг/кг, P90-0,007 мг/кг); ГХЦГ – растительные масла (Me-0,033 мг/кг, P90-0,033 мг/кг), ПХБ – рыба и рыбные продукты (Me-0,03 мг/кг, P90-1,1 мг/кг).

Величина суммарного канцерогенного риска, обусловленного загрязнением ПП, рассчитанная по медианным значениям (1 сценарий), характеризуется как допустимый риск в Арском, Дрожжановском и Камско-Устьинском районах, как настораживающий – в Азнакаевском районе и как высокий – в Ютазинском районе (таблица 2).

Группы продуктов	Количество, кг/сут. (верхняя 95% доверительная граница среднего значения)
Мясо и мясные продукты	0,22
Молоко и молочные продукты	0,99
Хлеб и хлебобулочная продукция	0,33
Яйца и продукты их переработки	0,04
Рыба и рыбные продукты	0,03
Сахар и кондитерские изделия	0,12
Плодоовощная продукция	0,26
Картофель	0,41
Растительное масло	0,05

Таблица 1. Среднее количество потребляемых пищевых продуктов населением РТ (по данным выборочного обследования бюджетов домашних хозяйств), кг/сут.

Table 1. Average amount of food consumed by the population of the Republic of Tatarstan (according to a sample survey of household budgets), kg/day

Муниципальный район	Суммарный канцерогенный риск			
	1 сценарий		2 сценарий	
	50-й процентиль	90-й процентиль	50-й процентиль	90-й процентиль
Азнакаевский	7,65E-04	1,87E-03	4,47E-05	1,9E-04
Арский	4,43E-05	9,40E-05	4,43E-05	9,40E-05
Дрожжановский	1,56E-05	1,56E-05	1,56E-05	1,56E-05
Камско-Устьинский	3,55E-06	2,03E-04	3,55E-06	2,03E-04
Ютазинский	3,18E-03	1,78E-02	2,70E-03	1,59E-02

Таблица 2. Суммарный канцерогенный риск, обусловленный поступлением канцерогенов с пищевыми продуктами (1 и 2 сценарий)

Table 2. Total carcinogenic risk due to the intake of carcinogens with food (variants 1 and 2)

Муниципальный район	Популяционный канцерогенный риск за 70 лет (на 10 тыс. населения)			
	1 сценарий		2 сценарий	
	50-й процентиль	90-й процентиль	50-й процентиль	90-й процентиль
Азнакаевский	8,0	19,0	0,4	2,0
Арский	0,4	1,0	0,4	1,0
Дрожжановский	0,2	0,2	0,2	0,2
Камско-Устьинский	0,04	2,0	0,04	2,0
Ютазинский	32,0	177,0	27,0	159,0

Таблица 3. Популяционный канцерогенный риск, обусловленный поступлением канцерогенов с пищевыми продуктами (1 и 2 сценарий)

Table 3. Population carcinogenic risk due to the intake of carcinogens with food (variants 1 and 2)

При этом веществом, вносящим наибольший вклад в величину риска, в Арском, Дрожжановском и Камско-Устьинском районах, является свинец (85%, 54% и 72% соответственно), в Азнакаевском – мышьяк (94,2%), Ютазинском – ГХЦГ (68%). Канцерогенный риск, рассчитанный на уровне 90-го процентиля (1 сценарий), характеризуется как допустимый в Арском и Дрожжановском районах, как настораживающий – в Камско-Устьинском районе и высокий – в Азнакаевском и Ютазинском районах. Веществом, вносящим наибольший вклад в величину риска, в Арском, Дрожжановском районах является свинец (61%, 54% соответственно), в Камско-Устьинском районе – ГХЦГ (72%), в Азнакаевском районе – мышьяк (90%), в Ютазинском районе – ПХБ (75%).

При условии, что весь мышьяк является органическим (2 сценарий), суммарный канцерогенный риск, рассчитанный по медианным значениям, оценивается как допустимый в Азнакаевском, Арском, Дрожжановском и Камско-Устьинском районах и как высокий – в Ютазинском районе.

Основным веществом, определяющим величину риска в Азнакаевском районе, является кадмий (69%), в Арском, Дрожжановском и Камско-Устьинском районах – свинец (85%, 54% и 72% соответственно), в Ютазинском районе – ГХЦГ (79%). Канцерогенный риск, рассчитанный на уровне 90-го процентиля (2 сценарий), характеризуется как допустимый в Арском и Дрожжановском районах, как настораживающий – в Азнакаевском и Камско-Устьинском районах, как высокий – в Ютазинском районе. Основным веществом, определяющим величину риска в Арском и Дрожжановском районах, является свинец (61% и 54% соответственно), в Азнакаевском районе – кадмий (67%), в Камско-Устьинском – ГХЦГ (72%), в Ютазинском – ПХБ (84%).

Величины популяционного канцерогенного риска (суммарное дополнительное число злокачественных

новообразований), обусловленного поступлением канцерогенов из ПП, при различных сценариях представлены в **таблице 3**.

Население изученных территорий в целях хозяйственно-питьевого водоснабжения использует подземные воды. По данным системы СГМ, в Азнакаевском районе большая часть населения (89,8%) обеспечена условно доброкачественной ПВ, доброкачественную ПВ получает 9,7% населения и 0,4% – недоброкачественную. В Арском районе 70,2% населения обеспечено доброкачественной ПВ, остальные 29,8% – условно доброкачественной. В Дрожжановском районе 96% населения обеспечено доброкачественной ПВ, 2,7% – условно доброкачественной и 1,3% – недоброкачественной. В Камско-Устьинском районе все население получает условно доброкачественную ПВ. В Ютазинском районе обеспеченность населения доброкачественной ПВ составляет 95,8%, условно доброкачественную ПВ получает 1,9% населения и недоброкачественную – 2,3%. Основными причинами несоответствия ПВ гигиеническим требованиям являются природные особенности подземных вод в Республике Татарстан, а именно: повышенная минерализация и жесткость, превышение содержания железа, бора.

Оценка канцерогенного риска, обусловленного поступлением канцерогенов (свинец, мышьяк, кадмий) с ПВ, по медианным значениям показала, что в Арском и Дрожжановском районах риск характеризуется как допустимый, в Азнакаевском, Камско-Устьинском и Ютазинском районах – как настораживающий (**таблица 4**).

При этом основной вклад в величину риска во всех районах вносит мышьяк, на долю которого в Азнакаевском районе приходится 98,5%, в Арском районе – 74,2%, в Дрожжановском районе – 97,8%, в Камско-Устьинском районе – 97,5%, в Ютазинском районе – 98,1%. Величины суммарного канцерогенного риска, рассчитанные по 90-му процентилю, во всех изученных районах характеризуются как настораживающий риск. Основной вклад в величину риска вносит также мышьяк, на долю которого в Арском районе приходится 97,8%, в Дрожжановском районе – 99,4%, Камско-Устьинском – 98%, в Ютазинском – 92,9%, а в Азнакаевском районе – мышьяк (59,1%) и свинец (40,6%). Наибольшие значения популяционного канцерогенного риска, обусловленного поступлением канцерогенных веществ с ПВ, отмечаются в Азнакаевском и Ютазинском районах (**таблица 5**).

Суммарный канцерогенный риск, обусловленный пероральным поступлением канцерогенов с ПП и ПВ, если предположить, что весь мышьяк в ПП является неорганическим, характеризуется как допустимый (расчет по медиане) в

Муниципальный район	Суммарный канцерогенный риск	
	50-й процентиль	90-й процентиль
Азнакаевский	1,54E-04	3,48E-04
Арский	5,54E-06	1,76E-04
Дрожжановский	5,25E-05	1,86E-04
Камско-Устьинский	2,11E-04	2,10E-04
Ютазинский	2,09E-04	2,21E-04

Таблица 4. Суммарный канцерогенный риск, обусловленный поступлением канцерогенов с питьевой водой

Table 4. Total carcinogenic risk due to the intake of carcinogens with drinking water

Муниципальный район	Популяционный канцерогенный риск за 70 лет (на 10 тыс. населения)	
	50-й процентиль	90-й процентиль
Азнакаевский	1,5	3,5
Арский	0,06	2,0
Дрожжановский	0,5	2,0
Камско-Устьинский	2,0	2,0
Ютазинский	2,0	2,2

Таблица 5. Популяционный канцерогенный риск, обусловленный поступлением канцерогенов с питьевой водой
Table 5. Population carcinogenic risk due to the intake of carcinogens with drinking water

Арском ($4,98E-05$) и Дрожжановском районах ($6,81E-05$), в Азнакаевском и Камско-Устьинском районах – как настораживающий ($9,19E-04$ и $2,15E-04$ соответственно), в Ютазинском районе – как высокий ($3,39E-03$). Наибольший вклад ПП в величину общего риска отмечается в Азнакаевском (83,2%), Арском (88,9%) и Ютазинском районах (93,8%). В Дрожжановском и Камско-Устьинском районах основной вклад в величину риска вносит ПВ (77,1% и 98,3% соответственно). При расчетах на уровне 90-го перцентиля в Дрожжановском и Камско-Устьинском районах риск характеризуется как настораживающий ($2,02E-04$ и $4,13E-04$ соответственно), в остальных районах – как высокий (Азнакаевский – $2,21E-03$; Арский – $2,70E-03$; Ютазинский – $1,8E-02$). При этом ПП вносят основной вклад в величину суммарного риска в Азнакаевском (84,3%) и Ютазинском районах (98,8%), а в Арском, Дрожжановском и Камско-Устьинском районах – ПВ (65,2%, 92,3% и 50,8% соответственно).

Если предположить, что весь мышьяк в ПП является органическим, то суммарный канцерогенный риск, рассчитанный по медианным значениям, также характеризуется как допустимый в Арском и Дрожжановском районах ($4,98E-05$ и $6,81E-05$ соответственно), в Азнакаевском и Камско-Устьинском районах – как настораживающий ($1,99E-04$ и $2,15E-04$ соответственно), в Ютазинском районе – как высокий ($2,91E-03$). При этом ПП вносят основной вклад в величину общего риска в Арском (88,8%) и Ютазинском районах (92,8%). В Азнакаевском, Дрожжановском и Камско-Устьинском районах основной вклад вносит ПВ (77,5%, 77,1% и 98,3% соответственно). При расчетах на уровне 90-го перцентиля в Ютазинском районе риск характеризуется как высокий ($1,61E-02$), в остальных районах – как настораживающий (Азнакаевский – $5,38E-04$; Арский – $2,7E-04$; Дрожжановский – $2,02E-04$; Камско-Устьинский – $4,13E-04$). В Ютазинском районе на 98,6% риск обусловлен поступлением канцерогенов с ПП, на других территориях – преимущественным поступлением с ПВ (Азнакаевский – 64,7%, Арский – 65,2%, Дрожжановский – 92,3%, Камско-Устьинский – 50,8%).

Оценка риска развития общетоксических эффектов, обусловленных поступлением нитратов с ПП, показала, что во всех районах коэффициент опасности, рассчитанный по медианным значениям, оценивается как допустимый ($HQ=0,11-1,0$). Коэффициент опасности, рассчитанный на уровне 90-го перцентиля, оценивается как допустимый в Азнакаевском и Ютазинском районах и настораживающий – в Арском, Дрожжановском и Камско-Устьинском районах ($HQ=1,1-3,0$). В Азнакаевском районе основной вклад в величину экспозиции вносят овощи и бахчевые культуры (на уровне медианы – 100%, 90-го перцентиля – 61%); в Арском районе – на

уровне медианы картофель (51%), 90-го перцентиля – овощи и бахчевые культуры (51%); в Дрожжановском районе – овощи и бахчевые культуры (на уровне медианы – 61%, 90-го перцентиля – 64%); в Камско-Устьинском районе – овощи и бахчевые культуры (на уровне медианы – 55%, 90-го перцентиля – 60%); в Ютазинском районе – на уровне медианы овощи и бахчевые культуры (53%), на уровне 90-го перцентиля – картофель (53%).

Риск развития неканцерогенных эффектов, ассоциированный с присутствием нитратов в ПВ, практически во всех районах оценивается как допустимый ($HQ=0,11-1,0$), а в Арском – как минимальный ($HQ<0,1$). Риск воздействия на желудочно-кишечный тракт, обусловленный присутствием в воде бора, меди и мышьяка, во всех районах оценивается как допустимый, как по медианным концентрациям, так и на уровне 90-го перцентиля. Суммарный индекс опасности, обусловленный поступлением нитратов с ПП и ПВ, в Арском и Азнакаевском районах характеризуется как минимальный, в Дрожжановском, Камско-Устьинском и Ютазинском районах – как допустимый (при расчетах на уровне медианы). Индекс опасности, рассчитанный на уровне 90-го перцентиля, характеризуется как настораживающий в Камско-Устьинском районе, на других территориях – как допустимый (таблица 6).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В современных условиях проблемы канцерогенной опасности и роста онкологической заболеваемости являются весьма актуальными. Хроническое воздействие, связанное с поступлением загрязняющих веществ из окружающей среды, рассматривается как потенциальный фактор риска развития рака. В формировании онкологической заболеваемости населения ЗНО желудочно-кишечного тракта, в том числе КРР, лидируют канцерогенные нагрузки, поступающие алиментарным путем. В проведенных ранее исследованиях [16, 17] показано, что повышенная антропогенная нагрузка обуславливает уровень заболеваемости раком ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки, что связано с канцерогенами, присутствующими в ПП и ПВ.

Результаты проведенного исследования позволили оценить риск здоровью населения, ассоциированный с качеством ПП и ПВ, в районах, отличающихся по уровням заболеваемости КРР. Установлены приоритетные загрязняющие вещества (свинец, мышьяк, кадмий, ГХЦГ, ПХБ), вносящие наибольший вклад в величину канцерогенного риска. Показано, что на территориях, характеризующихся повышенным уровнем заболеваемости КРР, отмечаются более высокие уровни риска здоровью, обусловленные поступлением ксенобиотиков с ПП и ПВ. Полученные в настоящем исследовании результаты соотносятся с данными публикаций других авторов. Так, длительное воздействие пестицидов, тяжелых металлов, таких как свинец, хром, кадмий, алюминий, медь, мышьяк и ртуть, содержащихся в ПП, могут способствовать развитию КРР [18, 19]. Результаты оценки канцерогенного риска, связанного с качеством ПВ в г. Уфе, свидетельствуют о том, что наибольший вклад в суммарную величину канцерогенного риска вносят шестивалентный хром, мышьяк, а также ряд хлор- и броморганических соединений, образующихся в процессе хлорирования ПВ, при этом суммарный канцерогенный риск оценивается как неприемлемый [20]. Оценка риска здоровью населения г. Самары от воздействия химических веществ, поступающих

Муниципальный район	HI 50%	Вклад ПП / питьевой воды, %	HI 90%	Вклад ПП / питьевой воды, %
Азнакаевский	0,69	100/0	2,43	75/25
Арский	0,31	52/48	1,27	57/43
Дрожжановский	1,18	82/18	2,95	83/17
Камско-Устьинский	1,2	73/27	3,23	50/50
Ютазинский	1,13	59/41	1,63	52/48

Таблица 6. Индексы опасности (HI) от поступления нитратов с пищевыми продуктами и питьевой водой

Table 6. Hazard indices (HI) from nitrate intake with food and drinking water

с ПВ, показала, что основной вклад вносят мышьяк, свинец, кадмий и 2,4-Д [21]. В Оренбургской области приоритетными канцерогенами, формирующими риск при потреблении населением ПВ, являются хром, мышьяк и бенз(а)пирен [22]. В Иркутской области канцерогенный риск для воды из подземных источников для сельского населения обусловлен мышьяком и шестивалентным хромом [23]. Полученные нами результаты относительно формирования настораживающего уровня риска при употреблении ПВ с содержанием мышьяка на уровне ниже ПДК свидетельствуют о недостаточной надежности гигиенического норматива в отношении данного вещества, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях [24, 25]. Следует отметить, что в зарубежных работах при оценке воздействия мышьяка, содержащегося в ПП, используют точное определение неорганических форм мышьяка методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием на основе индуктивно-связанной плазмы (HPLC-ICP-MS) [26, 27]. В текущей же ситуации несовершенства лабораторного контроля мышьяка в РФ исследователи применяют два подхода. Первый заключается в рассмотрении двух сценариев: 1 – когда весь мышьяк принимается за неорганический; 2 – весь мышьяк принимается за органический (данный подход был использован в настоящей работе) [28]. Второй подход заключается в проведении расчетов с использованием соответствующих коэффициентов для различных групп продуктов (от установленного значения общего содержания мышьяка) [29].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что на территории Ютазинского района, характеризующегося самым высоким в РТ среднесноголетним уровнем заболеваемости КРР, канцерогенный риск, обусловленный поступлением загрязняющих веществ с ПП и ПВ, является высоким (от $2,91E-03$ до $1,8E-02$). В Азнакаевском районе (максимальный уровень заболеваемости раком ободочной кишки) канцерогенный

риск оценивается как настораживающий и высокий (от $1,99E-04$ до $2,21E-03$). В Камско-Устьинском районе (максимальный уровень рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса) канцерогенный риск оценивается как настораживающий (от $2,15E-04$ до $4,13E-04$). В районах с минимальными значениями заболеваемости КРР (Арский и Дрожжановский) канцерогенный риск оценивается от допустимого при расчетах на уровне медианы (от $4,98E-05$ до $6,81E-05$) до настораживающего и высокого при расчетах на уровне 90-го перцентиля (от $2,02E-04$ до $2,70E-03$).

При сценарии, что весь мышьяк неорганический, и расчетах на уровне медианы наибольший вклад в величину канцерогенного риска в Азнакаевском, Арском и Ютазинском районах вносят ПП (от 83,2 до 93,8%), а в Дрожжановском и Камско-Устьинском районах – ПВ (от 77,1 до 98,3%); на уровне 90-го перцентиля в Азнакаевском и Ютазинском районах основной вклад в величину риска вносят ПП (от 84,3% до 98,8%), в Арском, Дрожжановском и Камско-Устьинском районах – ПВ (от 50,8% до 92,3%). При сценарии, что весь мышьяк органический, и расчетах на уровне медианы наибольший вклад в величину канцерогенного риска в Арском и Ютазинском районах вносят ПП (от 88,8 до 92,8%), в Азнакаевском, Дрожжановском и Камско-Устьинском районах – ПВ (от 77,1% до 98,3%); на уровне 90-го перцентиля – в Ютазинском районе на 98,6% риск обусловлен поступлением канцерогенов с ПП, в остальных районах – с ПВ (от 50,8% до 92,3%). Канцерогенный риск обусловлен поступлением с ПП мышьяка, свинца, кадмия, ГХЦГ, ПХБ; с ПВ – мышьяка и свинца. Максимальные величины популяционного канцерогенного риска, обусловленного пероральным поступлением канцерогенов с ПП и ПВ (при неизменных уровнях экспозиции и численности экспонированной популяции), при обоих сценариях воздействия отмечаются в Азнакаевском (от 0,03 до 0,32 случая в год на 10 тыс. населения) и Ютазинском районах (от 0,41 до 2,56 случая в год на 10 тыс. населения).

Риск развития неканцерогенных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленный природными особенностями источников питьевого водоснабжения, во всех районах оценивается как допустимый. Следует отметить, что проведенная оценка риска имеет ряд неопределенностей, в частности, при оценке экспозиции были использованы данные мониторинга, при этом в ПП и ПВ определяются приоритетные для РТ загрязнители, т.е. информация о канцерогенах является неполной; были использованы данные о среднелетнем годовом потреблении основных групп ПП, стандартные значения экспозиции, что неизменно приводит к погрешности измерений и интерпретации полученных результатов. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.

Участие авторов.

Л.А. Гиниятуллина – сбор и обработка материала, написание текста, составление списка литературы. Н.З. Юсупова – концепция и дизайн исследования, редактирование. А.Н. Хисамутдинов – статистическая обработка данных. В.М. Бектимирова – статистическая обработка данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Contribution of individual authors.

L.A. Giniyatullina – has been responsible for scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript. N.Z. Yusupova – managed the development of the study concept, detailed manuscript editing and revision. A.N. Khisamutdinov – statistical data processing. V.M. Bektimirova – statistical data processing.

All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, A.O. Shahzadova. M., 2022. (In Russ.). [Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)]. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022]. ISBN 978-5-85502-280-3
2. Petrova GV, Starinskii VV, Gretsova OP, Prostov MYu. Indicator of cancer care for patients with colorectal cancer in Russia. (In Russ.). *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2013;6:41-43. [Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П., Простов М.Ю. Показатели онкологической помощи больным колоректальными раком в России. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013;6:41-43].
3. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Molecular Oncology*. 2019;13(2):109-31. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12417>
4. Loomans-Kropp HA, Umar A. Increasing Incidence of Colorectal Cancer in Young Adults. *Journal of Cancer Epidemiology*. 2019;9841295. <https://doi.org/10.1155/2019/9841295>
5. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. 2019;11(1):164. <https://doi.org/10.3390/nu11010164>
6. Kyu HH, Bachman VF, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016;354:i3857. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3857>
7. Papadimitriou N, Dimou N, Tsilidis KK, et al. Physical activity and risks of breast and colorectal cancer: a Mendelian randomisation analysis. *Nat Commun*. 2020;11(1):597. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14389-8>
8. Shirлина NG, Stasenko VL, Turchaninov DV, Sohoshko IA. Nutrition and dietary habits associated with risk of colorectal cancer in the population of Omsk region: case-control study. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(1):67-73. (In Russ.). [Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Турчанинов Д.В., Сохошко И.А. Питание и пищевые привычки, ассоциированные с риском развития колоректального рака у населения Омского региона: исследование случай-контроль. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019;18(1):67-73]. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-67-73>
9. Azeem S, Gillani SW, Siddiqui A, et al. Diet and Colorectal Cancer Risk in Asia – a Systematic Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(13):5389-96. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.13.5389>
10. Dashti SG, Buchanan DD, Jayasekara H, et al. Alcohol Consumption and the Risk of Colorectal Cancer for Mismatch Repair Gene Mutation Carriers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2017;26:366-75. <https://doi.org/10.1158/1055-9965>
11. Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(5):561-8. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.012>
12. Chen K, Yu W, Ma X, et al. The association between drinking water source and colorectal cancer incidence in Jiashan County of China: a prospective cohort study. *Eur J Public Health*. 2005;15(6):652-6. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cki027>
13. Tafesse N, Porcelli M, Robele GS, Ambelu A. Drinking Water Source, Chlorinated Water, and Colorectal Cancer: A Matched Case-Control Study in Ethiopia. *Environ Health Insights*. 2022;16:11786302211064432. <https://doi.org/10.1177/11786302211064432>
14. Jones RR, DellaValle CT, Weyer PJ, et al. Ingested nitrate, disinfection by-products, and risk of colon and rectal cancers in the Iowa Women's Health Study cohort. *Environ Int*. 2019;126:242-51. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.010>
15. Schullehner J, Hansen B, Thygesen M, et al. Nitrate in drinking water and colorectal cancer risk: A nationwide population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2018;143(1):73-9. <https://doi.org/10.1002/ijc.31306>
16. Boev VM, Borshchuk EL, Kryazhev DA, Savina EK. Malignant tumors of the rectum, rectosigmoid connections and colon and hygienic evaluation of carcinogenic chemicals entering the oral route. *Public Health and Life Environment*. 2017;6(291):13-17. (In Russ.). [Боев В.М., Борщук Е.Л., Кряжев Д.А., Савина Е.К. Заболеваемость злокачественными новообразованиями прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ободочной кишки и гигиеническая оценка канцерогенных химических веществ, поступающих пероральным путем. *Здоровье населения и среда обитания*. 2017;6(291):13-17]. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2017-291-6-13-17>
17. Naji S, Issa K, Eid A, et al. Cadmium Induces Migration of Colon Cancer Cells: Roles of Reactive Oxygen Species, P38 and Cyclooxygenase-2. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2019;52(6):1517-34. <https://doi.org/10.33594/000000106>
18. Bonfiglio R, Sisto R, Casciardi S, et al. The impact of toxic metal bioaccumulation on colorectal cancer: Unravelling the unexplored connection. *Sci Total Environ*. 2023;906:167667. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167667>
19. Arnaud LC, Gauthier T, Le Naour A, et al. Short-Term and Long-Term Carcinogenic Effects of Food Contaminants (4-Hydroxynonenal and Pesticides) on Colorectal Human Cells: Involvement of Genotoxic and Non-Genomic Mechanisms. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4337. <https://doi.org/10.3390/cancers13174337>
20. Valeyev TK, Suleymanov RA, Orlov AA, et al. Estimation of risk to health of the population connected with quality of potable water. *Public Health and Life Environment*. 2016;9(282):17-19. (In Russ.). [Валеев Т.К., Сулейманов Р.А., Орлов А.А., и др. Оценка риска здоровью населения, связанного с качеством питьевой воды. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016;9(282):17-19].
21. Tsunina NM, Zhernov YuV. Health risk assessment of the population in Samara associated with chemical contamination of drinking water. *Public Health and Life Environment*. 2018;11(308):22-26. (In Russ.). [Цунина Н.М., Жернов Ю.В. Оценка риска здоровью населения г. Самары, связанного с химическим загрязнением питьевой воды. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018;11(308):22-26]. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-308-11-22-26>
22. Boev VM, Kryazhev DA, Tulina LM, Neplokhov AA. Assessment of carcinogenic health risk for population living in monocities and rural

settlements. *Health Risk Analysis*. 2017;2:57-64. (In Russ.). [Боев В.М., Кряжев Д.А., Тулина Л.М., Неплохов А.А. Оценка канцерогенного риска для здоровья населения моногородов и сельских поселений. *Анализ риска здоровью*. 2017;2:57-64]. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.2.06>

23. Bezgodov IV, Efimova NV, Kuzmina MV. Assessment of the quality of drinking water and risk for the population's health in rural territories in the Irkutsk region. *Gigiena i Sanitariya*. 2015;94(2):15-19. (In Russ.). [Безгодов И.В., Ефимова Н.В., Кузьмина М.В. Качество питьевой воды и риск для здоровья населения сельских территории Иркутской области. *Гигиена и санитария*. 2015;94(2):15-19].

24. Abdulmutalimova TO, Revich BA. Assessment of carcinogenic risk to population health due to high arsenic content in drinking artesian water of the north Dagestan. *Hygiene and Sanitation*. 2017;96(8):743-746. (In Russ.). [Абдулмуталимова Т.О., Ревич Б.А. Оценка канцерогенного риска здоровью населения, обусловленного высоким содержанием мышьяка в питьевой артезианской воде северного Дагестана. *Гигиена и санитария*. 2017;96(8):743-746. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-8-743-746>

25. Plitman SI, Tulakin AV, Ampleyeva GP, et al. Health risks for women and children from exposure to chemicals in drinking water. *Sanitary doctor*. 2019;9:73-78. (In Russ.). [Плитман С.И., Тулакин А.В., Амплеева Г.П., и др. Риск для здоровья женщин и детей при воздействии

химических веществ, содержащихся в питьевой воде. *Санитарный врач*. 2019;9:73-78].

26. Kollander B, Sand S, Almerud P, et al. Inorganic arsenic in food products on the Swedish market and a risk-based intake assessment. *Sci Total Environ*. 2019;672:525-535. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.289>

27. Lai YC, Tsai YC, Shin YN, et al. Inorganic arsenic speciation analysis in food using HPLC/ICP-MS: Method development and validation. *J Food Drug Anal*. 2022;30(4):644-653. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.3432>

28. Lyzhina AV, Unguryanu TN, Rodimanov AV. Health risk assessment associated with contamination by heavy metals of food products. *Public Health and Life Environment*. 2018;7(304):4-7. (In Russ.). [Лыжина А.В., Унгуряну Т.Н., Родиманов А.В. Риск здоровью населения при воздействии тяжелых металлов, загрязняющих продовольственное сырье и пищевые продукты. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018;7(304):4-7]. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2018-304-7-4-7>

29. Frolova OA, Bocharov EP, Tafееva EA. Assessment of carcinogenic risk associated with chemical exposure from food products. *Human Ecology*. 2023;30(5):385-394. (In Russ.). [Фролова О.А., Бочаров Е.П., Тафеева Е.А. Оценка канцерогенного риска воздействия химических веществ, поступающих с пищевыми продуктами, на основе региональных факторов экспозиции. *Экология человека*. 2023;30(5):385-394]. <https://doi.org/10.17816/humeco217681>

Оригинальное исследование | Original study article
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM492315>

 This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Субъективная индивидуальная оценка работниками технологий здоровьесбережения на рабочих местах

И.В. Федотова, Т.Н. Васильева, М.М. Некрасова, В.А. Скворцова, В.П. Телюпина

ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора (Нижний Новгород, Россия)

Аннотация

Цель – изучение отношения к здоровому образу жизни работников различных профессий и оценки ими применяемых технологий здоровьесбережения на рабочем месте.

Материал и методы. В анкетировании принимали участие 210 рабочих. Анкета включала 24 вопроса, которые позволяют оценить представления работников о здоровом образе жизни, технологиях самосохранения здоровья и системе мероприятий по здоровьесбережению на предприятии. Полученные данные подвергались математико-статистической обработке.

Результаты. Анализ ответов респондентов выявил сформированность представлений респондентов о здоровом образе жизни (ЗОЖ), однако доля лиц, следующих принципам ЗОЖ, в каждой из двух сформированных по отраслям промышленности группах невысока. Основными причинами, мешающими соблюдать требования ЗОЖ, респонденты считают

недостаток времени, материальные трудности и отсутствие упорства и воли, а наиболее популярными мерами самосохранения здоровья – соблюдение режима сна и отдыха, ежегодный медосмотр. На предприятиях уделяется недостаточное внимание обеспечению безопасных условий труда с использованием инновационных технологий и коллективных средств защиты. Редко применяются различные способы компенсации работникам за работу во вредных условиях труда, а также средства поощрения и повышения мотивации работников к ЗОЖ.

Выводы. Для решения проблемы охраны здоровья работников и достижения трудового долголетия необходимо ужесточение законодательных требований к внедрению комплексных программ укрепления здоровья на рабочих местах, пропаганде ЗОЖ.

Ключевые слова: работники, здоровый образ жизни, здоровьесбережение на рабочем месте.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Федотова И.В., Васильева Т.Н., Некрасова М.М., Скворцова В.А., Телюпина В.П. Субъективная индивидуальная оценка работниками технологий здоровьесбережения на рабочих местах. Наука и инновации в медицине. 2024;9(2):103-109. <https://doi.org/10.35693/SIM492315>

Сведения об авторах

Федотова И.В. – д-р мед. наук, доцент, заведующая отделом гигиены.

<https://orcid.org/0000-0002-1743-8290> E-mail: irinavfed@mail.ru

Васильева Т.Н. – канд. биол. наук, старший научный сотрудник.

<https://orcid.org/0000-0003-0453-1098> E-mail: tatiana.vasilvas@yandex.ru

Некрасова М.М. – канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник.

<https://orcid.org/0000-0003-0834-7933> E-mail: nmarya@yandex.ru

Скворцова В.А. – младший научный сотрудник.

<https://orcid.org/0000-0002-3633-1894>

Телюпина В.П. – младший научный сотрудник.

<https://orcid.org/0000-0003-0626-6857> E-mail: telyupina.v@mail.ru

Автор для переписки

Васильева Татьяна Николаевна

Адрес: Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии,

ул. Семашко, 20, г. Нижний Новгород, Россия, 603950.

E-mail: tatiana.vasilvas@yandex.ru

Получено: 14.06.2023

Одобрено: 03.12.2023

Опубликовано: 03.02.2024

Health-saving technologies in the workplace as individually assessed by employees

Irina V. Fedotova, Tatyana N. Vasileva, Marina M. Nekrasova,
Valentina A. Skvortsova, Victoriya P. Telyupina

Research Institute of Hygiene and Occupational Diseases of Rospotrebnadzor (Nizhny Novgorod, Russia)

Abstract

Aim – to study the attitude of employees of various professions to a healthy lifestyle (HLS) and their assessment of the health-saving technologies used in the workplace.

Material and methods. 210 workers took part in the survey. The questionnaire included 24 questions aimed at employees' ideas about a healthy lifestyle, health-saving technologies and a system of health-saving measures at the enterprise. The obtained data were subjected to mathematical and statistical processing.

Results. The analysis of participants' responses revealed the clear understanding among the respondents about a healthy lifestyle, however, the proportion of people following the principles of HLS was low in each of the two groups formed by industry. The respondents considered the lack of time, financial problems, lack of perseverance and willpower to be the main reasons

preventing compliance with a healthy lifestyle. The most popular measures of health-preservation were compliance with sleep and rest regimen, annual medical examination. At an enterprise level, insufficient attention was paid to ensuring safe working conditions using innovative technologies and collective means of protection. Various ways of compensating employees for working in harmful working conditions were rarely used, as well as means of encouraging and increasing employees' motivation for healthy lifestyle.

Conclusion. In order to solve the problem of employees' health protection and to achieve work longevity, it is necessary to redesign the legislative requirements for the introduction of comprehensive health and healthy lifestyle promoting programs in the workplace.

Keywords: employees, healthy lifestyle, health-saving care in the workplace.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Fedotova IV, Vasileva TN, Nekrasova MM, Skvortsova VA, Telyupina VP. **Health-saving technologies in the workplace as individually assessed by employees.** *Science and Innovations in Medicine.* 2024;9(2):103-109. <https://doi.org/10.35693/SIM492315>

Information about authors

Irina V. Fedotova – PhD, Associate professor, Head of the Hygiene Department.

<https://orcid.org/0000-0002-1743-8290> E-mail: irinavfed@mail.ru

Tatyana N. Vasileva – PhD, senior researcher of the Occupational

Hygiene Department. <https://orcid.org/0000-0003-0453-1098>

E-mail: tatiana.vasilvas@yandex.ru

Marina M. Nekrasova – PhD, Associate professor, senior researcher.

<https://orcid.org/0000-0003-0834-7933> E-mail: nmarya@yandex.ru

Valentina A. Skvortsova – junior researcher.

<https://orcid.org/0000-0002-3633-1894>

Victoriya P. Telyupina – junior researcher.

<https://orcid.org/0000-0003-0626-6857> E-mail: telyupina.v@mail.ru

Corresponding Author

Tatyana N. Vasileva

Address: Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene

and Occupational Diseases. 20 Semashko st., Nizhny Novgorod, Russia, 603950.

E-mail: tatiana.vasilvas@yandex.ru

Received: 14.06.2023

Accepted: 03.12.2023

Published: 03.02.2024

■ ВВЕДЕНИЕ

Изучение состояния здоровья трудящегося населения России и оценка влияния на него вредных производственных и поведенческих факторов риска, поиск методов здоровьесбережения на рабочем месте – актуальные проблемы современности. Следствием неблагоприятного влияния вредных факторов является повышение риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), которые без надлежащего лечения могут привести к инвалидности и преждевременной смерти. В условиях низкой мотивации работников к изменению своих привычек и поведенческих стереотипов особое значение приобретают программы по укреплению здоровья на рабочем месте (УЗРМ) [1–10].

Оздоровительные программы для работников широко внедряются за рубежом. Так, в США по инициативе Национального института безопасности и гигиены труда (NIOSH) с 2011 года запущена программа «Полное здоровье работника» (Total Worker Health – TWH)¹. Программа TWH поддерживает разработку и внедрение инновационных исследований и лучших практик поддержания и улучшения безопасности и здоровья работников, уделяя основное внимание конкретным мероприятиям на рабочем месте, направленным на обеспечение безопасности и охраны здоровья, в том числе способствующим общему благосостоянию работников.

В число флагманских программ Международной организации труда также вошла программа под названием «Охрана труда: глобальные действия в целях профилактики» (OSH-GAP)². Программа, реализация которой началась в 2016 году, предусматривает разработку и осуществление актуальных масштабных мероприятий, направленных на сохранение здоровья работников, проведение исследований и обмен передовым опытом.

В России программы УЗРМ интенсивно разрабатываются и внедряются обычно на крупных предприятиях³. Алгоритм разработки и внедрения этих программ включает оценку существующей ситуации в конкретном коллективе и содержит три компонента: 1) анализ существующей инфраструктуры; 2) оценку потребностей, осведомленности работников о факторах риска развития ХНИЗ, эффективности проводимых мероприятий здоровьесбережения на рабочем месте; 3) выделение на основе анализа результатов исследования приоритетных мероприятий, направленных на охрану здоровья работников⁴ [11].

При исследовании проблемы активного трудового долголетия интерес представляет доскональное изучение ряда

вопросов, касающихся технологий самосохранения здоровья, приоритетных здоровьесберегающих мероприятий на рабочем месте и их субъективной оценки самими работниками. «Самооценка здоровья» отражает ряд параметров: восприятие человеком своего здоровья в целом (в психологическом, биологическом и социальном аспектах); интерпретация населением индивидуальных факторов риска; заинтересованность человека профилактическими услугами [12]. Установлена связь между отношением человека к своему здоровью и продолжительностью его жизни [13].

■ ЦЕЛЬ

Изучение методом анкетирования отношения работников различных профессий к здоровому образу жизни и оценки ими технологий здоровьесбережения, применяемых на рабочем месте.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В анкетировании принимали добровольное участие 210 лиц рабочих профессий, проходивших периодический медицинский осмотр на базе профпатологического центра ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, занятых на предприятиях г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области.

Опрос проводился в первой половине дня, временные ограничения на ответы не устанавливались. Были соблюдены все этические нормы, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Директивах Европейского сообщества.

Анализировали частоту ответов в процентах. Статистическая обработка выполнена с использованием электронных таблиц MS Excel, комплекта прикладных программ и традиционных методов вариационной статистики по программе Statistica 6.0. С помощью программы «Медицинская статистика» (<http://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html>) рассчитывался t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей.

Респонденты объединены в две группы в зависимости от принадлежности производств к определенному виду промышленности: I группа – пищевая (производство молочных продуктов, свежих продуктов питания, обработка птицы), II группа – машиностроение (производство спиральной арматуры для воздушных линий электропередачи и других изделий; высокотехнологичной гражданской продукции) (таблица 1).

Возраст участников опроса колебался от 21 до 65 лет ($45,4 \pm 1,57$) с общим стажем работы от 5 до 48 лет ($23,5 \pm 1,63$)

¹Доступно по: <https://www.cdc.gov/niosh/twh/default.html>

²Доступно по: <https://www.ilo.org/moscow/dw4sd/themes/osh/lang--ru/index.htm>

³Указ Президента РФ от 07.05.2018 №204 (ред. от 21.07.2020) «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года».

Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_297432/

⁴«Укрепление здоровья работающих», 2019. Доступно по: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/046/753/original/Библиотека_корпоративных_программ.pdf?1565693486

Общие сведения	Группы респондентов	
	I (n=118)	II (n=92)
Мужчины / женщины, n	29 / 89	0 / 92
Возраст, в годах	43,4±1,58	48,4±1,55*
Общий стаж, в годах	21,4±1,62	27,2±1,63*
Стаж на производстве, в годах	11,7±1,1	18,4±1,88*

Примечания: *здесь и далее – различия статистически значимы.

Таблица 1. Общие сведения о работниках, принимавших участие в анкетировании

Table 1. General information about employees who participated in the survey

и стажем работы на производстве от 1 года до 48 лет (14,4±1,38). Респонденты второй группы отличаются от испытуемых первой группы большим возрастом ($t_{II-I}=2,26$, $p=0,02494$), общим стажем ($t_{II-I}=2,52$, $p=0,012360$) и стажем работы на производстве ($t_{II-I}=3,08$, $p=0,002381$). В первой группе доминирующими профессиями были пекарь (15,3%) и оператор (11,0%), во второй – контролер (22,8%).

Для опроса использована стандартная анкета «Здоровый образ жизни» [16], в которую нами добавлены вопросы, позволяющие оценить наличие / отсутствие системы здоровьесбережения на рабочих местах (таблица 2). Опрос респондентов проводился в первой половине дня, временные ограничения на ответы нами не устанавливались, в среднем время заполнения анкеты составляло 15–20 минут.

Анализировали частоту ответов в обеих группах. Представлены относительные данные в процентах (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анкетирования анализировались в соответствии с тематическими блоками анкеты.

Представление респондентов о ЗОЖ (1 блок анкеты).

Следует отметить, что независимо от сферы профессиональной занятости участники опроса практически одинаково составляют оценки значимости мероприятий по соблюдению ЗОЖ. По мнению респондентов, этот рейтинг выглядит следующим образом: здоровое питание (в среднем 77,8±2,87%); отказ от вредных привычек (69,7±3,17%); занятие спортом и поддержание оптимальной физической формы (56,2±3,42%); соблюдение правил гигиены (53,9±3,44%); соблюдение режима дня (50±3,45%); отсутствие беспорядочной половой жизни (38,4±3,19%); умеренное употребление алкоголя (32,2±3,22%). Ответы на вопрос анкеты «Считаете ли Вы необходимым придерживаться принципов ЗОЖ?» распределились практически поровну между вариантами «считаю, что это необходимо» (в среднем 48,6±3,45%) и «считаю, что это важно, но не главное в жизни» (49,6±3,45%). В качестве основных препятствий ведения ЗОЖ работники в обеих группах демонстрируют аналогию в расстановке приоритетов, однако частота выбора одинаковых ответов существенно различается (рисунок 1).

Так, недостаток времени для ведения ЗОЖ работники первой группы указывают в 1,3 раза чаще ($t_{I-II}=2,37$; $p=0,018891$), а во второй группе в 1,7 раза больше ссылок на материальные трудности ($t_{I-II}=2,65$; $p=0,008738$) и в 1,6 раза – на отсутствие необходимого упорства, воли, настойчивости.

Технологии самосохранения здоровья (2 блок анкеты).

Популярными мерами самосохранения здоровья опрошенных работников являются: соблюдение режима сна и отдыха, ежегодный медосмотр и приверженность здоровому питанию (рисунок 2). В то же время респонденты второй группы

Какие мероприятия проводятся для защиты Вашего здоровья от вредных условий труда на рабочем месте:

- ☐ безопасные технологии: герметизация, автоматизация, дистанционное управление, механизация ручного труда, другое (впишите)
- ☐ коллективные средства защиты – вентиляция, отопление, экранирование, изоляция вредных участков, другое (впишите)
- ☐ ультрафиолетовое облучение
- ☐ обеспечение СИЗ – для защиты органов дыхания, слуха, зрения, кожи, другое (впишите какие)
- ☐ ванны для гидромассажа рук / ног
- ☐ организация проведения профилактических медосмотров – при приеме на работу, периодических, углубленных – на базе профпатологических центров (для стажированных работников)
- ☐ оплата / частичная оплата санаторно-курортного лечения
- ☐ договоры дополнительного медицинского страхования

Какие виды компенсаций за работу во вредных условиях труда применяются в Вашей организации:

- ☐ компенсационные выплаты за вредные условия труда
- ☐ дополнительный отпуск
- ☐ сокращенный рабочий день
- ☐ лечебно-профилактическое питание
- ☐ оплата труда по повышенным тарифным ставкам
- ☐ льготное пенсионное обеспечение
- ☐ другое (вписать)

Какие мероприятия по сохранению Вашего здоровья проводятся на Вашем предприятии:

- ☐ дни здоровья
- ☐ проведение спортивных мероприятий
- ☐ доплата за отсутствие больничных листов в течение года
- ☐ доплата за отказ от курения на рабочем месте
- ☐ стенды и плакаты о ЗОЖ
- ☐ бесплатные (льготы) абонементы в бассейн (фитнес, санатории, профилактории и т.д.) и для членов семьи (детей)
- ☐ производственная гимнастика в регламентированные перерывы
- ☐ в меню есть возможность выбора здоровых продуктов (блюд) в столовой предприятия (выдача витаминов, молочных продуктов и др.)
- ☐ обеспеченность чистой питьевой водой (бутилированная, минеральная) на предприятии
- ☐ комната для приема пищи
- ☐ комната для отдыха (психологической разгрузки)
- ☐ использование функциональной музыки
- ☐ доступны тренажеры (тренажерный зал)
- ☐ перечислите, пожалуйста, другие проводимые мероприятия:

Как Вы оцениваете мероприятия по здоровьесбережению в Вашей организации:

- ☐ достаточные / доступные
- ☐ недостаточные
- ☐ отсутствуют
- ☐ Ваши предложения

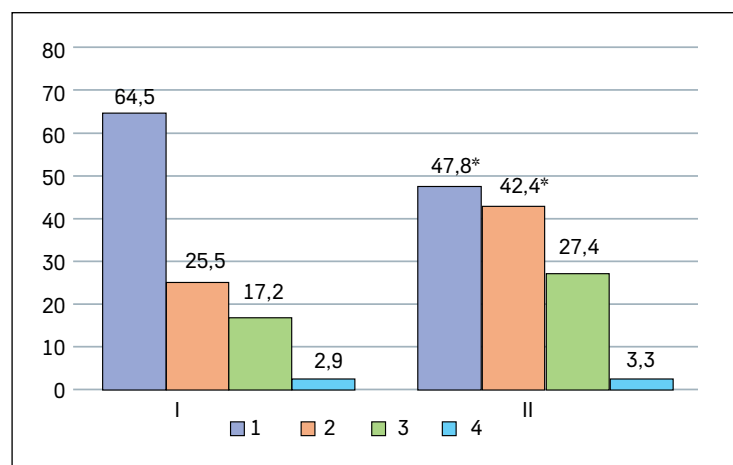
Таблица 2. Вопросы анкеты о состоянии системы здоровьесбережения на рабочих местах

Table 2. Part of the questionnaire related to health-saving measures in the workplace

чаще отдают предпочтение занятиям спортом ($t_{I-II}=3,07$; $p=0,002448$) и заменяют передвижение на транспорте ходьбой ($t_{I-II}=3,23$; $p=0,001448$).

Большинство респондентов оценивают собственное здоровье как хорошее (47,3±3,45%) или среднее (46,5±3,44%). Основная часть респондентов в качестве активной меры наблюдения за своим здоровьем ограничивается прохождением медицинских осмотров (57±4,56% в первой и 66,3±5,94% во второй группах) и редким посещением врача (40,3±4,52 и 37,0±5,04%).

Значительная часть работников первой и второй групп не отметили наличия ХНИЗ – 67,8±4,31 и 70,7±4,74% соответственно. Анализ положительных ответов показал следующее: несмотря на то что во второй группе участники опроса были старше, частота заболевания опорно-двигательного аппарата была выше в первой группе (12,7±3,07 и 6,5±2,61%). Патология сердечно-сосудистой системы (10,2±2,80% и 11,9±3,46) и желудочно-кишечного тракта (9,3±2,69 и 8,7±2,89%) в обеих группах указана практически с равной частотой. Во второй группе два работника (2,2±1,63%) отметили наличие сахарного диабета.



Примечания: 1 – недостаток времени; 2 – материальные трудности; 3 – отсутствие необходимого упорства, воли, настойчивости; 4 – отсутствие условий.

Рисунок 1. Ответы респондентов двух групп на вопрос анкеты «Если Вы считаете необходимым придерживаться принципов ЗОЖ, что этому мешает?», %.

Figure 1. The answers of the respondents of the two groups to the question "If you consider it necessary to adhere to the principles of healthy lifestyle, what prevents you from doing this?", %.

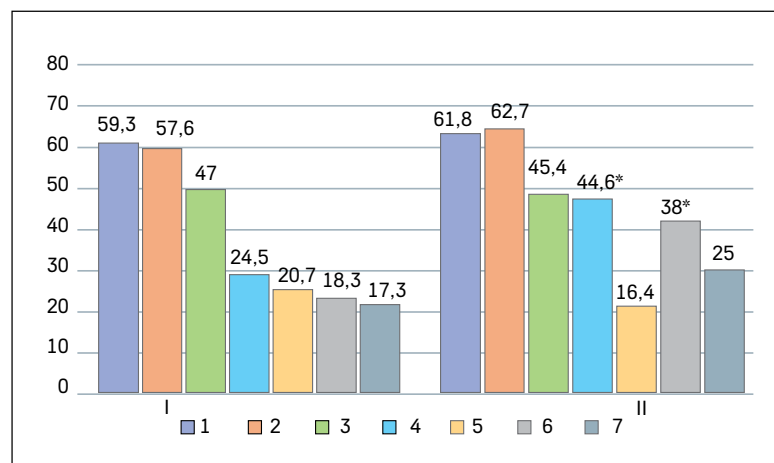
Поведенческие факторы риска (3 блок анкеты). Результаты оценки распространенности вредных привычек свидетельствуют, что основная масса опрошенных употребляет алкоголь редко ($82,2 \pm 3,52$ и $78,3 \pm 4,28\%$ в первой и второй группах соответственно), а практически пятая часть ($16,1 \pm 3,38$ и $21,7 \pm 4,22\%$) вообще не употребляет его. Причем мужчины первой группы указали вариант «редко» в $88,0\%$ анкет. В нашем исследовании доля курящих мужчин в первой группе равна $48,3 \pm 9,28\%$, а доля курящих женщин в этой же группе составила $17,9 \pm 4,06\%$ ($t_{\text{м-ж}} = 4,35$; $p = 0,000021$). Распространенность курения во второй группе практически в три раза ниже, чем в первой ($33,1 \pm 4,33$ и $9,8 \pm 3,11\%$; $t_{\text{I-II}} = 4,35$; $p = 0,000021$), возможно, вследствие того, что в состав первой

группы входят мужчины ($24,6\%$) – по данным Росстата в России в 2020 году среди курильщиков мужчины составили $75,9\%$ ¹.

Примечательно, что процент положительных ответов на вопрос о лишнем весе в обеих группах оказался достаточно высоким – у мужчин и женщин первой группы он составил соответственно $44,8 \pm 9,23$ и $76,6 \pm 4,49\%$ ($t_{\text{ж-м}} = 3,1$; $p = 0,002448$), у женщин второй группы – $57,6 \pm 5,16\%$. Такая частота избыточного веса у женщин превышает данные ряда авторов о распространенности ожирения и избыточной массы тела в России – $20,5$ – 54% . В качестве мер борьбы с избыточным весом также в обеих группах в основном используют уменьшение порций пищи, ограничение потребления мучного, сладкого, жирного и повышение физической активности (по 10 – 30% ответов). Основной причиной ожирения респонденты обеих групп считают нерациональное питание ($39,8 \pm 4,51$ и $38,0 \pm 5,07\%$); от 25 до 35% респондентов в каждой группе указывают семейную наследственность и недостаточную физическую активность.

Технологии здоровьесбережения на рабочем месте (4 блок анкеты). Важной частью исследования является анализ субъективной оценки работниками мероприятий, направленных на снижение профессионального риска и охрану здоровья на предприятиях, в которых они заняты. Следует отметить низкую долю положительных ответов, касающихся применения на производствах безопасных технологий – герметизации оборудования, автоматизации, механизации, дистанционного управления и др., – $28,2 \pm 4,14$ и $16,3 \pm 3,87\%$ соответственно в первой и второй группе. Не все рабочие места обеспечены коллективными ($58,9 \pm 4,53$ и $65,2 \pm 4,94\%$) и индивидуальными средствами защиты ($53,8 \pm 4,59$ и $80,4 \pm 4,1\%$; $t_{\text{I-II}} = 4,4$, $p = 0,000017$). В небольшой части анкет отмечено использование ультрафиолетового облучения для повышения резистентности организма ($18,4 \pm 3,57$ и $6,5 \pm 2,64\%$; $t_{\text{I-II}} = 2,59$, $p = 0,010279$). Большинство работников указали на проведение периодических медицинских осмотров ($79,1 \pm 3,74$ и $91,3 \pm 2,92\%$; $t_{\text{I-II}} = 2,59$, $p = 0,010214$). На ряде производств практикуется оплата / частичная оплата санаторно-курортного лечения ($8,7 \pm 2,59$ и $26,1 \pm 4,59\%$; $t_{\text{I-II}} = 3,36$, $p = 0,000933$), оформление договоров дополнительного медицинского страхования ($16,6 \pm 3,43$ и $14,1 \pm 3,67\%$). Следует отметить, что в обеих группах производств довольно широко используется такая мера компенсации за вредные условия труда, как денежные выплаты (**таблица 3**).

На предприятиях второй группы чаще, чем первой, работникам предоставляют дополнительный отпуск. Среди работников предприятий машиностроения больше положительных ответов, касающихся лечебно-профилактического питания и льготного пенсионного обеспечения, а среди работников предприятий пищевой промышленности – оплаты труда по повышенным тарифным ставкам и сокращенного рабочего дня. Работники производств первой групп, по-видимому, в основном

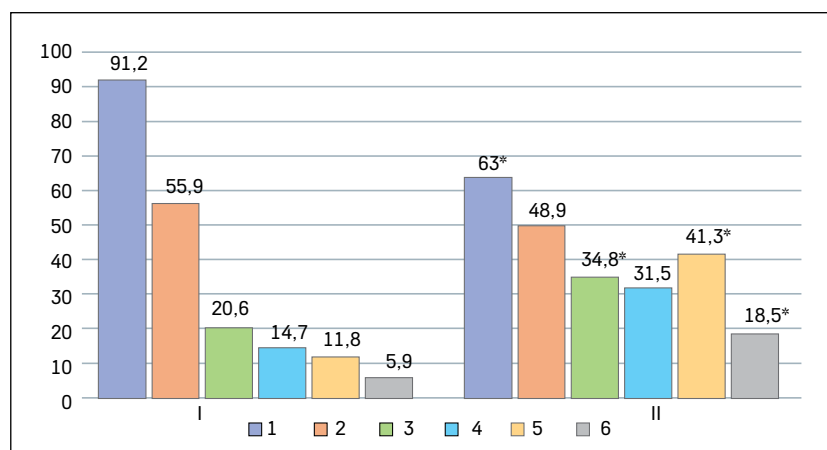


Примечания: 1 – «соблюдение режима сна и отдыха»; 2 – «ежегодный медосмотр»; 3 – «приверженность здоровому питанию»; 4 – «иногда занимаюсь спортом»; 5 – «занимаюсь на домашних тренажерах»; 6 – «стараюсь заменять непродолжительные транспортные поездки на ходьбу» (не менее 8 тыс. шагов в день по приложению на смартфоне «Здоровье»); 7 – «предпочитаю активный отдых (пешие прогулки в парке, лесу)».

Рисунок 2. Основные меры самосохранения здоровья, предпринимаемые работниками двух групп предприятий, %.

Figure 2. The main measures of health-preservation taken by employees of two groups of enterprises, %.

¹Доступно по: <https://www.rbc.ru/society/16/08/2021/6113d8039a794789a75d31c7>



Примечания: 1 – наличие помещения для приема пищи; 2 – обеспеченность чистой питьевой водой (бутилированная, минеральная) на предприятии; 3 – Дни здоровья; 4 – стенды и плакаты о ЗОЖ; 5 – комната для отдыха (психологической разгрузки); 6 – проведение спортивных мероприятий.

Рисунок 3. Субъективная оценка респондентами мероприятий по здоровьесбережению на рабочих местах, %.

Figure 3. The respondents' subjective assessment of health-saving measures in the workplace, %.

имеют выделенное помещение для приема пищи ($t_{I-II}=4,96$, $p=0,000001$) (**рисунок 3**). Более половины работников всех групп отметили обеспечение бутилированной питьевой водой. Около трети положительных ответов во второй группе относятся к таким оздоровительным коллективным мероприятиям, как проведение Дней здоровья ($t_{I-II}=2,01$, $p=0,045360$), организация наглядной агитации о ЗОЖ (наличие стендов и плакатов о ЗОЖ – $t_{I-II}=2,74$, $p=0,006636$); оборудование комнат для отдыха (психологической разгрузки, $t_{I-II}=2,96$, $p=0,003476$).

Во второй группе производств, по-видимому, чаще, чем в первой, проводятся спортивные мероприятия ($t_{I-II}=4,98$, $p=0,000001$). В анкетах не отмечены такие варианты, как: «доступные тренажеры (тренажерный зал)», «использование функциональной музыки», доплаты «за отсутствие больничных листов в течение года» и «отказ от курения на рабочем месте». Единичные положительные ответы касаются доступа к льготным абонементам в бассейн (фитнес, санатории, профилактории и т.д.), возможности выбирать здоровые продукты (блюда) в меню столовой предприятия; проведения производственной гимнастики в регламентированные перерывы. Несмотря на далеко не полный объем возможных здоровьесберегающих мероприятий на рабочем месте, большая часть работников производств машиностроения считают их достаточными ($43,8 \pm 4,57$ и $65,2 \pm 4,97\%$, $t_{I-II}=3,17$, $p=0,001758$). В то же время значительная часть респондентов первой группы указывает на их недостаточность ($38,4\%$), а почти пятая часть – на их отсутствие ($18,0 \pm 3,54$ и $5,1 \pm 2,29\%$, $t_{I-II}=3,06$, $p=0,002509$). Всего около трети всех работников (29%) высказала предложения о необходимости введения на рабочих местах мероприятий по сохранению здоровья. В качестве наиболее популярных указывают такие, как оплата / частичная оплата санаторно-курортного лечения (27 ответов), абонементов в бассейн (11 ответов) и ФОК (спортзал, тренажерный зал – 8 ответов); доплаты за отсутствие больничных листов (17 ответов), отказ от курения на рабочем месте (4 ответа). Отдельные пожелания касаются проведения Дня здоровья, отдыха на турбазе, массажа и выделения комнаты отдыха.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ответов респондентов выявил однотипность представлений опрошенных работников различных предприятий о ЗОЖ. Практически все респонденты согласны с тем, что соблюдать ЗОЖ важно, однако половина из них не считает это «главным в жизни». В качестве основных препятствий для соблюдения принципов ЗОЖ работники всех профессиональных групп указывают на недостаток времени, материальные трудности и отсутствие необходимого упорства, воли, настойчивости, что совпадает с результатами, полученными другими исследователями [14]. Соблюдение режима сна и отдыха,

ежегодный медосмотр и приверженность здоровому питанию – наиболее популярные меры самосохранения здоровья опрошенных работников, однако доля отметивших эти оздоровительные мероприятия составляет только около или чуть больше 50%. Активные физические тренировки практикует лишь незначительная часть (менее трети) работников пищевой промышленности, несколько большую вовлеченность в активный образ жизни демонстрируют работники предприятий машиностроения.

Следует отметить, что рассчитанная по ответам работников частота болезней системы кровообращения значительно меньше распространенности этой патологии среди взрослого населения Нижегородской области – $39,5\%$ [15]. Заниженными также являются полученные в результате опроса данные о распространенности болезней костно-мышечной системы ($14,0\%$ по данным официальной статистики) и сахарного диабета ($5,0\%$). Приближается к официальным показателям ($9,7\%$) рассчитанная частота случаев болезней органов пищеварения. Вряд ли эти показатели свидетельствуют о лучшем состоянии здоровья исследуемой группы работников, скорее, они отражают их стремление к социально ожидаемому статусу. Низкая физическая активность и нерациональное питание являются причиной значительной доли, превышающей среднероссийские показатели, работников с избыточной массой тела, которая является известным фактором риска для развития метаболического синдрома, провоцирующего возникновение таких тяжелых нарушений здоровья, как ишемическая болезнь сердца и диабет.

Виды компенсаций	Группы испытуемых		
	I	II	Достоверность различий
Компенсационные выплаты	43,2±4,56	48,9±5,21	-
Дополнительный отпуск	18,6±4,06	44,6±5,18	$t_{II}=4,13$, $p=0,000053$
Сокращенный рабочий день	8,5±2,57	0	-
Лечебно-профилактическое питание	3,4±1,67	9,8±3,04	-
Оплата труда по повышенным тарифным ставкам	15,3±3,31	3,3±1,86	$t_{II}=3,16$, $p=0,001811$
Льготное пенсионное обеспечение	6,8±2,32	10,9±3,14	-

Таблица 3. Виды компенсаций за работу во вредных условиях труда, применяемых на предприятиях, вошедших в сформированные группы, %

Table 3. Types of compensation for work in harmful working conditions applied at enterprises divided by groups, %

Положительным фактом является редкое употребление алкоголя во всех группах. Даже с учетом, возможно, не совсем откровенных ответов на этот вопрос сама частота отрицаний свидетельствует о негативном отношении в обществе к злоупотреблению алкоголем и отражает общую тенденцию снижения его потребления на душу населения в России за последние 10 лет (с 15,76 литра в 2011 году до 10 в 2021-м)¹. Однако, как уже указывалось, основная часть опрошенных – женщины, для которых характерно более низкое потребление алкоголя по сравнению с мужчинами. Распространенность курения среди женщин обеих групп ниже показателей по России (22,5% по данным Росстата)², однако среди мужчин этот показатель в два раза выше среднероссийского. Такие поведенческие факторы риска, как низкая физическая активность, нерациональное питание, курение, отмечены и в других профессиональных группах, в частности, у рабочих горнорудных предприятий с различным способом добычи руды (подземным и открытым) [7].

Следует отметить, по-видимому, малую заинтересованность работодателей во внедрении здоровьесберегающих мероприятиях на рабочих местах. Недостаточное внимание уделяется внедрению безопасных технологий, оснащению коллективными и индивидуальными средствами защиты, не на всех производствах обеспечивается полный охват работников профилактическими медицинскими осмотрами. Наиболее распространенными компенсационными мероприятиями за вредные условия труда, независимо от отраслевой принадлежности предприятия, оказались денежные выплаты и дополнительный отпуск. Судя по ответам работников, редко используется для профилактики нарушений здоровья, вызванных воздействием вредных профессиональных факторов,

лечебно-оздоровительное питание. Мало применяются такие средства поощрения и повышения мотивации работников к ЗОЖ, как оплата абонементов для посещения физкультурно-оздоровительных организаций, доплаты за отсутствие больничных листов, не курящим на рабочем месте, недостаточно представлены материалы по пропаганде ЗОЖ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования свидетельствуют, что знание принципов ЗОЖ не является достаточным стимулом для их соблюдения. Анализ результатов опроса работников всех предприятий независимо от отраслевой принадлежности выявил не только низкую мотивацию их самих к следованию принципам ЗОЖ, но и недостаточную активность работодателей, направленную на создание соответствующих условий на производстве, что, по-видимому, обусловлено в том числе слабой законодательной базой. Многие аспекты этой проблемы требуют значительных финансовых вложений. Особенно это касается создания безопасных условий труда, снижающих профессиональный риск, обусловленный влиянием вредных производственных факторов; некоторых видов компенсаций за работу во вредных условиях. Однако профилактикой этих нарушений является и соблюдение принципов ЗОЖ, способствующего повышению резистентности организма. Поэтому задачей работодателей, подкрепленной требованиями закона, для обеспечения трудового долголетия должно быть внедрение комплексных программ УЗРМ, предусматривающих проведение здоровьесберегающих мероприятий на рабочих местах, способствующих не только улучшению условий труда, но и направленных на укрепление здоровья работников. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Ограничения исследования. К недостаткам настоящего исследования можно отнести малочисленность мужского контингента, не позволившая выявить с достаточным обоснованием гендерные различия отношения к ЗОЖ и здоровьесберегающим технологиям.	Study limitations. The study was limited by the small number of the male respondents, which did not allow to identify gender differences in attitudes to healthy lifestyle and health-saving technologies with sufficient justification.
Этика. Исследование проведено с соблюдением всех этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Директивах Европейского сообщества.	Ethics. The study was conducted in accordance with the ethical requirements of the Declaration of Helsinki and the EC directives.
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. И.В. Федотова – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование. Т.Н. Васильева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, статистическая обработка, написание текста. М.М. Некрасова, В.П. Телюпина – сбор и обработка материалов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. I.V. Fedotova – managed the development of the study concept, wrote the first draft of the manuscript, manuscript editing and revision; T.N. Vasileva – managed the development of the study concept, has been responsible for scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript; M.M. Nekrasova, V.P. Telyupina – were responsible for scientific data collection and systematization. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

¹Потребление алкоголя на душу населения в России. 2021. Доступно по: <https://hwim.ru/koktejl/statistika-alkogolizma.html>

²Доступно по: https://yandex.com/news/story/Rosstat_podschital_chislo_rossijskikh_kurilshhiko-ce1c319768de214d073d12511f0f9cf0?persistent_id=2188

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ulumbekova GE. The urgency of the Strategy for the formation of the population of the Russian Federation adherence to a healthy lifestyle and recommendations for the finalization of the Interdepartmental Strategy for healthy lifestyle, prevention and control of noncommunicable diseases for the period up to 2025. *Vestnik VShOUZ*. 2018;1:30-5. (In Russ.). [Улумбекова Г.Э. Актуальность стратегии по формированию у населения РФ приверженности здоровому образу жизни и рекомендации по доработке Межведомственной стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 г. *Вестник Высшей школы организации и управления здравоохранением*. 2018;1:30-5].
2. Pecherikina AA, Borisov GI. Technologies for the preservation and self-preservation of professional health. *Mir nauki. Pedagogika i psihologiya*. 2020;6(8). (In Russ.). [Печеркина А.А., Борисов Г.И. Технологии сохранения и самосохранения профессионального здоровья. *Мир науки. Педагогика и психология*. 2020;6(8)]. <https://mir-nauki.com/PDF/65PSMN620.pdf>
3. Isaev AA. Psychology of occupational health and work engagement: review of concepts late XX – early XXI centuries. *Nauka. Obshchestvo. Oborona. Moskva*. 2020;8(23):23. (In Russ.). [Исаев А.А. Психология профессионального здоровья и вовлеченность: обзор концепций конца XX – начала XXI века. *Наука. Общество. Оборона. Москва*. 2020;8(23):23]. <https://doi.org/10.24411/2311-1763-2020-10243>
4. Kovalev SP, Yashina ER, Ushakov IB, et al. Corporate workplace health promotion programs in the Russian Federation. *Human Ecology*. 2020;27(10):31-37. (In Russ.). [Ковалев С.П., Яшина Е.Р., Ушаков И.Б., и др. Корпоративные программы укрепления профессионального здоровья работников в РФ. *Экология человека*. 2020;27(10):31-37]. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-10-31-37>
5. Andropova OV. Health management: fashion trend or promising investment? Overview of corporate health promotion programs. *The Clinician*. 2020;14(3-4):29-35. (In Russ.). [Андропова О.В. Health management: модный тренд или перспективные инвестиции? Обзор корпоративных программ укрепления здоровья. *Клиницист*. 2020;14(3-4):29-35]. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K630>
6. Lapko IV, Zheglova AV, Bogatyreva IA, Klimkina KV. Health-saving measures in preventing diseases associated with working conditions. *Health care of the Russian Federation*. 2021;65(4):372-378. (In Russ.). [Лапко И.В., Жеглова А.В., Богатырева И.А., Климкина К.В. Здоровьесберегающие мероприятия в профилактике заболеваний, ассоциированных с условиями труда. *Здравоохранение РФ*. 2021;65(4):372-378]. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-4-372-378>
7. Zheglova AV, Lapko IV, Rushkevich OP, Bogatyreva IA. An integrated approach to preserving the health of workers of large industrial enterprises. *Health care of the Russian Federation*. 2021;65(4):359-364. (In Russ.). [Жеглова А.В., Лапко И.В., Рушкевич О.П., Богатырева И.А. Комплексный подход к сохранению здоровья рабочих крупных промышленных предприятий. *Здравоохранение РФ*. 2021;65(4):359-364]. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-4-359-364>
8. Lerche AF, Mathiassen SE, Rasmussen CL, et al. Development and Implementation of 'Just Right' Physical Behavior in Industrial Work Based on the Goldilocks Work Principle – A Feasibility Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:4707. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094707>
9. Popovich MV, Manshina AV, Kontsevaya AV, Drapkina OM. Corporate worker health promotion programs – Review of foreign publications. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3):156-161. (In Russ.). [Попович М.В., Маньшина А.В., Концевая А.В., Драпкина О.М. Корпоративные программы укрепления здоровья работников – обзор зарубежных публикаций. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):156-161]. <https://doi.org/10.17116/profmed202023031156>
10. Khoreva OB, Tarasenko EA, Ivanova ES. Corporate programs for health promotion in the workplace as part of corporate culture in the views of employees of Russian enterprises. *Organizational Psychology*. 2021;11(2):76-97. (In Russ.). [Хорева О.Б., Тарасенко Е.А., Иванова Е.С. Корпоративные программы по укреплению здоровья на рабочем месте как часть корпоративной культуры в представлениях работников российских предприятий. *Организационная психология*. 2021;11(2):76-97].
11. Kontsevaya AV, Antsiferova AA, Ivanova ES, Drapkina OM. Development of the set of tools and implementation of workplace well-being programs. 2021;28(7):58-64. (In Russ.). [Концевая А.В., Анциферова А.А., Иванова Е.С., Драпкина О.М. Разработка пакета инструментов планирования и внедрения корпоративных программ укрепления здоровья в организационных коллективах. *Экология человека*. 2021;7:58-64]. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-7-58-64>
12. Kayumova MM, Akimov AM, Gorbunova TYu, Gafarov VV. Self-assessment of health in men and women of the open population of the medium-urbanized city of Western Siberia: gender peculiarities. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(5):149-155. [Каюмова М.М., Акимов А.М., Горбунова Т.Ю., Гафаров В.В. Самооценка состояния здоровья мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири: гендерные особенности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(5):149-155]. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190518>
13. Blomstedt Y, Norberg M, Stenlund H, et al. Impact of a combined community and primary care prevention strategy on all-cause and cardiovascular mortality: a cohort analysis based on 1 million person-years of followup in Vasterbotten County, Sweden, during 1990–2006. *BMJ Open*. 2015;5(12):e009651.
14. Starodubov VI, Soboleva NP, Savchenko ED. On strengthening and preservation of health of employees at enterprises (Volga Federal District). *Manager Zdravoochranenia*. 2018;7:12-24. (In Russ.). [Стародубов В.И., Соболева Н.П., Савченко Е.Д. К вопросу об укреплении и сохранении здоровья работающих на предприятиях (Приволжский федеральный округ). *Менеджер здравоохранения*. 2018;7:12-24].
15. *Main indicators of public health and the activities of state medical organizations in the Nizhny Novgorod region for 2019*. Eds. I.S. Goncharov, L.E. Varenov. Nizhny Novgorod, 2020. [Основные показатели здоровья населения и деятельности государственных медицинских организаций Нижегородской области за 2019 год. Под ред. И.С. Гончарова, Л.Е. Варенова. Нижний Новгород, 2020].

Оригинальное исследование | Original study article
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM595868>

© This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Особенности течения фиброза печени при коинфекциях вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В или С

Е.П. Феоктистова, Д.Ю. Константинов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – оценка влияния порядка и сроков коинфицирования ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ, а также схемы антиретровирусной терапии на прогрессирование фиброзных изменений в печени.

Материал и методы. Объектом ретроспективно-проспективного клинического исследования служили 204 человека с коинфекцией ВИЧ/ВГС и 30 человек с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, разделенных на группы в соответствии с видом вирусного возбудителя, первым поступившим в организм пациента. Критерием оценки состояния пациентов служил характер течения фиброзного процесса в печени (прогрессирующий, стабильный, регрессирующий) по данным ежегодной транзитной ультразвуковой эластографии печени.

Результаты. Было установлено, что порядок поступления патогенов в значительной мере влияет на прогрессирование фиброза печени, при этом наименее благоприятная ситуация возникала, если первым патогеном был ВИЧ, а интервал между поступлением вирусных возбудителей в организм пациента составлял не менее 5 лет. На степень прогрессирования фиброзного процесса влияла и комбинация препаратов разного механизма действия для антиретровирусной терапии.

Выводы. У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС риск прогрессирующего течения фиброза печени связан с ситуацией, когда первым инфицирующим патогеном служит ВИЧ при интервале между коинфицированием больше 5 лет, а наиболее оптимальной схемой антиретровирусной терапии является сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами интегразы.

При коинфицировании ВИЧ/ВГВ группа риска прогрессирующего течения фиброза печени включает пациентов, у которых первым патогеном служит ВИЧ при интервале между коинфицированием 5–10 лет, а также если первым патогеном был ВГВ при интервале между попаданием инфицирующих агентов больше 10 лет; наиболее оптимальной схемой антиретровирусной терапии является сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, обладающих еще и анти-ВГВ активностью, с ингибиторами протеазы.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ/ВГС, коинфекция ВИЧ/ВГВ, фиброз печени, порядок инфицирования, антиретровирусная терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Феоктистова Е.П., Константинов Д.Ю. Особенности течения фиброза печени при коинфекциях вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В или С. *Наука и инновации в медицине.* 2024;9(2):110–116.
<https://doi.org/10.35693/SIM595868>

Сведения об авторах

Феоктистова Е.П. – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.
<https://orcid.org/0000-0003-4152-4444>
E-mail: kateefratova@mail.ru

Константинов Д.Ю. – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией.
<https://orcid.org/0000-0002-6177-8487>
E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Автор для переписки

Феоктистова Екатерина Петровна

Адрес: Клиника Самарского государственного медицинского университета, пр. Карла Маркса, 1656, г. Самара, Россия, 443079.
E-mail: kateefratova@mail.ru

Получено: 26.09.2023

Одобрено: 26.10.2023

Опубликовано: 06.02.2024

Список сокращений

АРТ – антиретровирусная терапия; ВГВ – вирус гепатита В; ВГС – вирус гепатита С; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ИП – ингибитор протеазы; ИИ – ингибитор интегразы; НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; РНК – рибонуклеиновая кислота.

Features of liver fibrosis in co-infections with human immunodeficiency virus and hepatitis B or C viruses

Ekaterina P. Feoktistova, Dmitrii Yu. Konstantinov

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to assess the effect of the order and time of HIV/HCV and HIV/HBV co-infections, as well as the antiretroviral therapy regimen on the progression of fibrotic changes in the liver.

Material and methods. The object of the retrospective-prospective clinical study was 204 HIV/HCV co-infected patients, and 30 HIV/HBV co-infected patients, divided into groups according to the type of viral pathogen that first entered the patient's body. The criterion for assessing the patients' condition was the type of the liver fibrosis process (progressive, stable, regressing) according to the annual transient ultrasound elastography of the liver.

Results. It was found that the order of pathogens entry significantly affected the progression of liver fibrosis. The least favorable situation arose when the first pathogen was HIV, and the interval between the entry of viral pathogens into the patient's body was more than 5 years. The degree of the fibrotic process progression was also influenced by the combination of drugs with different action mechanisms for antiretroviral therapy.

Conclusion. The risk of progressive liver fibrosis in HIV/HCV co-infection patients was associated with a situation where the first infecting pathogen was HIV, and an interval between co-infections was more than 5 years. In this case, the most optimal antiretroviral therapy regimen was a combination of nucleoside reverse transcriptase inhibitors with integrase inhibitors.

In HIV/HBV co-infection, the risk group for progressive liver fibrosis included patients having HIV as the first pathogen and an interval between co-infections 5–10 years, as well as patients having HBV as the first pathogen with an interval between the infectious agents more than 10 years. The most optimal regimen of antiretroviral therapy was a combination of nucleoside reverse transcriptase inhibitors, which also have anti-HBV effect, with protease inhibitors.

Keywords: HIV/HCV co-infection, HIV/HBV co-infection, liver fibrosis, infection order, antiretroviral therapy.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Feoktistova EP, Konstantinov DYU. **Features of liver fibrosis in co-infections with human immunodeficiency virus and hepatitis B or C viruses.** *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(2):110-116.
<https://doi.org/10.35693/SIM595868>

Information about authors

Ekaterina P. Feoktistova – assistant of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.
<https://orcid.org/0000-0003-4152-4444>
E-mail: kateefratova@mail.ru

Dmitrii Yu. Konstantinov – PhD, Associate professor,
Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.
<https://orcid.org/0000-0002-6177-8487> E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Corresponding Author

Ekaterina P. Feoktistova
Address: Clinics of Samara State Medical University, 165b Karl Marx ave.,
Samara, Russia, 443079. E-mail: kateefratova@mail.ru

Received: 26.09.2023

Accepted: 26.10.2023

Published: 06.02.2024

■ ВВЕДЕНИЕ

Вирусные коинфекции в настоящее время рассматриваются не только с точки зрения их клинического значения, но и как серьезная биологическая и медико-социальная проблема. Современные теоретические модели предполагают, что коинфекции являются важнейшим фактором эволюции патогенов. При этом динамика существования коинфицирующих агентов внутри организма хозяина сильно различается, поскольку один из коинфицирующих штаммов вируса становится доминирующим, в определенной степени изменяя свои вирулентные свойства и способность влиять как на течение конкретного инфекционного процесса, так и на популяцию вируса в целом [1].

Исходя из этого, в последнее десятилетие коинфекции активно изучаются с позиций влияния на вирулентность патогенов [2], на развитие их лекарственной устойчивости [3, 4], на эффективность вакцинации [5] и на появление новых патогенов для человека [6].

Влияние коинфекции на людей распространяется на диагностические проблемы, возникающие при обнаружении нескольких патогенов, и на особенности терапевтических мероприятий для людей с множественными инфекциями. При этом большая часть существующих данных сосредоточена на одновременном заражении, однако необходимо учитывать и последствия последовательного заражения [7].

Эпидемия ВИЧ-инфекции является глобальной проблемой общественного здравоохранения уже более 40 лет и привела к гибели около 40 млн человек. В то же время открытие и глобальное внедрение методов быстрой диагностики и эффективной антиретровирусной терапии привело к значительному снижению смертности и заболеваемости при данной инфекции, хотя и наблюдается увеличение группы людей, нуждающихся в пожизненной вирусной супрессивной терапии. ВИЧ-инфекция в настоящее время признается хроническим и управляемым заболеванием [8], для специфической терапии которого рекомендуется назначение препаратов антиретровирусного действия на самых ранних стадиях инфекционного процесса в сочетании с другими стратегиями лечения [9].

В то же время люди, живущие с ВИЧ, даже когда болезнь находится под контролем, более склонны к развитию патологий и осложнений печеночного происхождения, чем население в целом, как из-за общих причин, таких как алкоголизм, неалкогольная жировая болезнь печени, вирусная инфекция печени, старение, так и вследствие специфических процессов, связанных с ВИЧ: токсичности антиретровирусного лечения и повреждения печени, свойственного ВИЧ-инфекции. При этом некоторые антиретровирусные препараты могут оказывать и благоприятное воздействие на регресс фиброза печени у пациентов с ВИЧ и хроническими заболеваниями печени [10], в том числе обусловленными вирусами гепатита В и С.

■ ЦЕЛЬ

Оценка влияния порядка и сроков коинфицирования вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) на прогрессирование фиброзных изменений в печени и эффективность антиретровирусной терапии.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Категория пациентов, вошедших в исследование, составляла 234 человека, находящихся под наблюдением в ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД». Истории болезни 205 человек были подвергнуты ретроспективному анализу при продолжительности ретроспективной оценки состояния каждого пациента от 1 года до 25 лет. 29 человек обратились в центр в процессе проведения исследования, срок их наблюдения составлял 1–2 года. Все вновь поступившие пациенты были предупреждены об участии в исследовании и подписали информированное добровольное согласие.

Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждался обнаружением специфических анти-ВИЧ антител методами иммуноферментного анализа и иммуноблота, а также качественным и количественным определением РНК ВИЧ-1 в сыворотке крови. В исследование входили пациенты на стадиях 3–4В ВИЧ-инфекции с числом CD4+ Т-лимфоцитов >100 клеток/мкл и отсутствием оппортунистических инфекций тяжелого течения.

Для верификации диагноза хронического гепатита С учитывали общеклинические данные по продолжительности заболевания не менее 1 года, обнаружение в крови анти-ВГС антител, а также РНК ВГС. Для верификации диагноза хронического гепатита В учитывали общеклинические данные по продолжительности заболевания не менее 1 года, обнаружение в крови антигенов ВГВ - HBsAg и/или HBeAg, антител anti-HBc и/или anti-HBe, а также ДНК ВГВ. Пациенты не страдали заболеванием печени невирусной этиологии.

На основании анамнестических и документальных данных устанавливались даты постановки диагноза ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С (при отсутствии этих данных пациенты исключались из исследования).

Среди наблюдаемых пациентов выделяли две основные группы исследования: первая – пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС (204 человека); вторая – пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГВ (30 человек). Половозрастной состав групп исследования примерно соответствовал друг другу: в составе обеих групп преобладали мужчины (76–81%) и возраст от 18 до 44 лет (82–100%). В каждой группе исследования выделялись следующие категории пациентов: (1) ВИЧ – первый патоген; (2) ВГС – первый патоген; (3) ВГВ – первый патоген, с указанием времени (в годах) между коинфицированием.

Все наблюдаемые пациенты получали антиретровирусную терапию (АРТ), которая предусматривала использование нескольких комбинированных схем лечения:

– сочетание нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы – при коинфекции ВИЧ/ВГС (72 человека), при коинфекции ВИЧ/ВГВ (6 человек);

– сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы – при коинфекции ВИЧ/ВГС (91 человек), при коинфекции ВИЧ/ВГВ (21 человек);

– сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов интегразы – при коинфекции ВИЧ/ВГС (41 человек), при коинфекции ВИЧ/ВГВ (3 человека).

Всем пациентам с интервалом в 1 год или чаще проводилась транзитная фиброэластометрия печени на аппарате «Фиброскан» FS-50 (Франция) с определением стадии фиброза печени по шкале METAVIR: до 5,8 кПа – фиброза нет – стадия F0; от 5,9 до 7,2 кПа – начальный фиброз – стадия F1; от 7,3 до 9,5 кПа – умеренно выраженный фиброз – стадия F2; от 9,6 до 12,5 кПа – значительно выраженный фиброз – стадия F3; более 12,5 кПа – цирроз печени – стадия F4.

Фиброз печени оценивался как прогрессирующий при его переходе в течение года на следующую стадию фиброзного процесса по шкале METAVIR. Возврат стадии на предыдущую за этот же период позволял оценить фиброз печени как регрессирующий. При отсутствии изменения стадии фиброза его течение считалось стабильным [11].

Статистическая обработка частотных данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23) с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ONE WAY ANOVA), устанавливающего с помощью критерия Фишера (F) однородность или, наоборот, гетерогенность распределения частоты встречаемости признака в сравниваемых группах (критерий гетерогенности признака в группах сравнения $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования определялась вероятность существования зависимости между порядком коинфицирования вирусными патогенами, установленным на основе анамнестических данных, и характером течения фиброзных процессов в печени, оцениваемым по результатам ежегодной фиброэластометрии. Данные графической и статистической обработки результатов, полученных в результате ретроспективного анализа при коинфицировании пациентов ВИЧ и ВГС, представлены на рисунке 1.

Как следует из рисунка и результатов статистического анализа, порядок поступления патогенов при коинфекции ВИЧ/ВГС в значительной степени влияет на течение фиброза печени (верхняя диаграмма). Если первым поступившим патогеном был ВИЧ, что наблюдалось у 52 человек из 204, то у трети пациентов фиброзный процесс в печени в течение 1 года наблюдений переходил на следующую стадию, то есть принимал прогрессирующее течение. У остальных пациентов фиброз печени имел стабильное течение, но ни в одном случае не подвергался регрессу.

Если первым патогеном был ВГС (152 пациента), то на долю прогрессирующего фиброза печени приходилось всего 13% от общего числа наблюдений, при этом в 25% случаев фиброз имел склонность к регрессу.

Эти различия, судя по величине критерия Фишера и его достоверности ($p < 0,001$), свидетельствовали о выраженной гетерогенности результатов в группах сравнения и менее благоприятном течении коинфекции в тех случаях, когда

ВИЧ поступал в организм пациента первым и доминировал либо по вирулентности, либо по иммуносупрессорному воздействию.

На течение фиброзного процесса влиял не только порядок поступления патогенов, но и тот срок, который проходил между коинфицированием. Если первым патогеном был ВИЧ, то наименее благоприятная ситуация возникала, если сроки между заражением разными вирусами были более 5 лет. К этому сроку прогрессирующее течение фиброзного процесса печени наблюдалось уже у половины пациентов и даже более, при том что регресс этих патологических сдвигов либо не регистрировался совсем, либо не превышал 9%. Сдвиги в развитии фиброзного процесса в печени при меньшем интервале между поступлением патогенов были достоверно более благоприятными как по результатам статистической обработки методом ONE WAY ANOVA ($p = 0,037$), так и по частоте регистрации прогрессирующего течения фиброза печени.

Если первым патогеном был ВГС, то результаты сравнения подгрупп пациентов по срокам между коинфицированием не позволяли сделать вывод о нарушении однородности течения патологического процесса. Даже в случаях, когда появлялась тенденция к возрастанию частоты регистрации прогрессирующего течения фиброза печени, как, например, наблюдалось при интервале более 10 лет, параллельно возрастала и частота регрессирующего фиброза, что не позволяло сделать вывод о достоверности различий между подгруппами со статистической точки зрения ($p = 0,075$).

Таким образом, полученные данные позволяют сформировать среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС группу риска неблагоприятного (прогрессирующего) течения фиброзного процесса. В эту группу должны войти пациенты, у которых

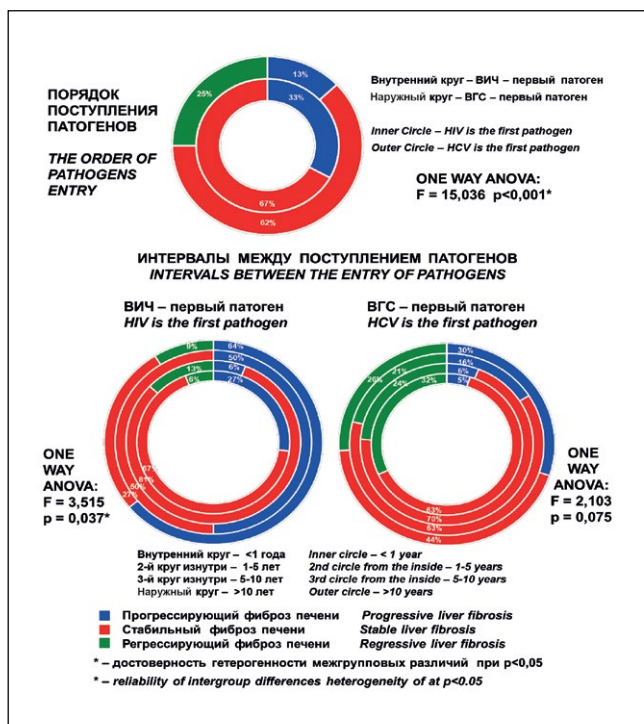


Рисунок 1. Взаимосвязь между порядком и интервалами поступления в организм хозяина патогенов при коинфекции ВИЧ/ВГС и характером течения фиброза печени.

Figure 1. The relationship between the order and intervals the HIV/HCV coinfection pathogens enter the host and the course of liver fibrosis.

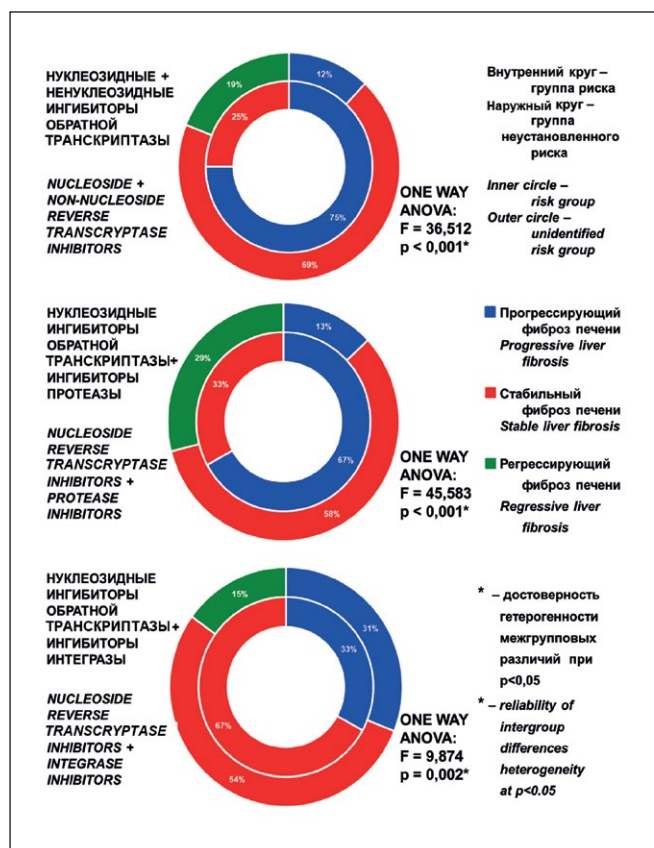


Рисунок 2. Взаимосвязь между эффективностью различных схем антиретровирусной терапии и риском прогрессирующего течения фиброза печени при коинфекции ВИЧ/ВГС.

Figure 2. The relationship between the efficacy of different antiretroviral regimens and the risk of progressive liver fibrosis in HIV/HCV co-infection.

первым патогеном служит ВИЧ при интервале между коинфицированием больше 5 лет, – 21 человек.

У ряда страдающих коинфекцией ВИЧ/ВГС пациентов прогрессирующее течение фиброза печени было вызвано иными, не предусмотренными целью данного исследования, факторами. Тем не менее для понимания значения рассматриваемого фактора риска было решено использовать этот принцип при оценке эффективности антиретровирусной терапии пациентов группы риска (21 человек) и остальных больных с условным названием «группа сравнения» с использованием разных схем антиретровирусной терапии. Результаты такого исследования представлены **на рисунке 2**.

Анализ полученных результатов подтверждает целесообразность использования установленного в ходе данного исследования принципа, например, при назначении и/или коррекции схемы проведения антиретровирусной терапии. Так, при применении схемы АРТ с использованием нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сформированной группе риска частота развития прогрессирующего фиброза печени составляла 75% и была в 6,4 раза выше, чем в группе сравнения, при отсутствии регрессирующего течения.

Довольно близкие к указанным результаты были получены при назначении пациентам нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с ингибиторами протеазы. В этом случае частота прогрессирования фиброзного процесса в печени была несколько ниже – 67% и превышала этот показатель в группе сравнения, хотя и с меньшей, но все-таки довольно высокой кратностью – в 5,2 раза.

Надо отметить, что в группе сравнения при включении в схему АРТ ингибиторов протеазы влияние АРТ на фиброзные изменения в печени были значительно более благоприятными, чем при комбинировании нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, поскольку примерно в 1,5 раза возросла встречаемость регрессирующего течения фиброза печени при том же уровне прогрессирующего процесса.

При антиретровирусной терапии с применением комбинации нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов интегразы ситуация с развитием фиброзных сдвигов в печени существенно менялась как в группе риска, так и в группе сравнения. В группе риска частота регистрации прогрессирующего течения фиброза печени сократилась до 33%, а в группе сравнения, наоборот, выросла и достигла 31%, то есть эти показатели примерно сравнялись. Более того, в группе сравнения уменьшилась доля пациентов с регрессирующим течением.

Таким образом, среди всех схем АРТ наиболее оптимальной для пациентов группы риска (первый патоген ВИЧ при интервале между коинфицированием больше 5 лет) является сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами интегразы. В группе сравнения при использовании этой схемы АРТ был получен прямо противоположный результат – в 2,4 раза возросла частота встречаемости прогрессирующего течения и в 1,5–2 раза снизилась частота регрессии фиброза печени.

В случае коинфекции ВИЧ/ВГВ закономерности были несколько иными, хотя по-прежнему зависели от порядка и сроков инфицирования патогенами, как это показано **на рисунке 3**. В эту группу за многолетний период наблюдения попали всего 30 пациентов, из которых у 9 человек первым патогеном был ВИЧ, а у 21 пациента – ВГВ.

Анализ влияния порядка поступления патогенов на течение фиброза печени показал следующее. Если первым патогеном был ВИЧ, то частота регистрации прогрессирующего течения фиброзного процесса в печени была в 2,4 раза выше, чем в ситуации, когда первым патогеном был ВГВ. Что касается регрессирования фиброзных изменений, то они отмечались в 43% случаев только у пациентов, у которых первым патогеном был ВГВ. Различия между группами исследования в соответствии со значениями критерия Фишера были достоверными.

Таким образом, как и при коинфекции ВИЧ/ВГС, в случае коинфицирования ВИЧ и ВГВ наименее благоприятной является ситуация, если первым патогеном служит ВИЧ. Поскольку число пациентов в этой группе было относительно небольшим, число интервалов между коинфицированием при сочетании ВИЧ/ВГВ было неполным. Если первым патогеном был ВИЧ, то у всех 9 пациентов, попавших в эту группу, был отмечен только один промежуток между попаданием патогенов – 5–10 лет. Если первым патогеном был ВГВ, то единственный интервал, который сочетался с прогрессирующим течением фиброза печени в 33% случаев, был больше 10 лет. При наличии остальных временных промежутков отмечался очень высокий процент регрессирующего течения фиброзного процесса – от 67% до 100%, при отсутствии прогрессирующих сдвигов. Эти различия также носили достоверный характер.

В целом при коинфекции ВИЧ/ВГВ диапазон ситуаций неблагоприятного течения фиброзных изменений в печени, а следовательно, и показаний для формирования группы риска, был шире, чем при коинфекции ВИЧ/ВГС: (1) если первый

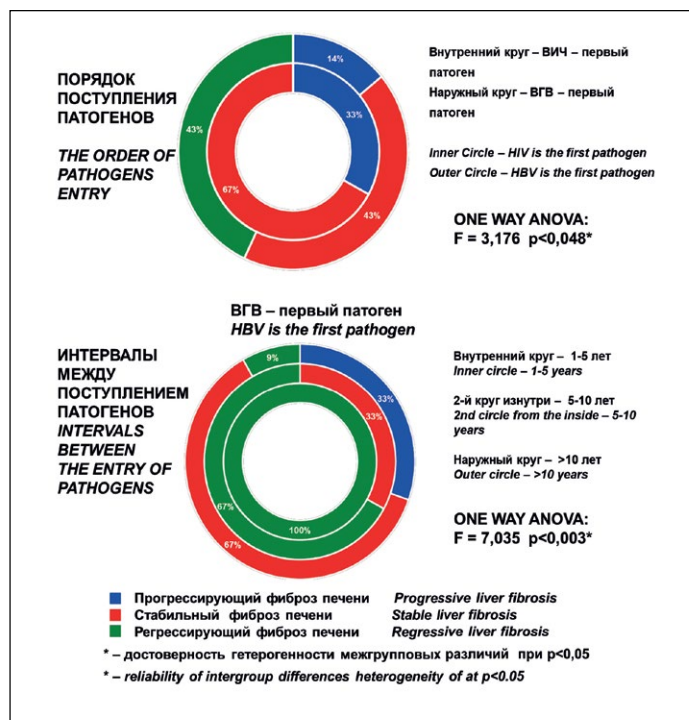


Рисунок 3. Взаимосвязь между порядком и интервалами поступления в организм хозяина патогенов при коинфекции ВИЧ/ВГВ и характером течения фиброза печени.

Figure 3. The relationship between the order and intervals the HIV/HBV coinfection pathogens enter the host and the course of liver fibrosis.

патоген ВИЧ с интервалом между коинфицированием 5–10 лет; (2) если первый патоген ВГВ с интервалом между попаданием патогенов более 10 лет. В группе риска при этом оказалось 18 человек, а остальные 12 человек составили группу сравнения.

Как и в случае ВИЧ/ВГС, была сделана попытка апробировать значение новых принципов выделения группы риска при коинфекции ВИЧ/ВГВ на примере сравнения противифиброзной эффективности разных схем для антиретровирусной терапии (рисунок 4).

При ретроспективном анализе было установлено, что у пациентов группы риска были использованы только 2 схемы лечения: сочетание нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы; сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы. В качестве нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы отбирались препараты, сочетающие антиретровирусный эффект и способность блокировать репликацию ДНК ВГВ (ламивудин, тенофовир, эмтрицитабин). Из рисунка следует, что более рациональным было использование сочетания указанных нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы, при котором частота встречаемости прогрессирующего фиброза печени уменьшалась в 2 раза (до 25%), однако случаев регрессирующего течения фиброза в группе риска отмечено не было.

В группе сравнения (12 человек) реакция на антиретровирусную терапию была совершенно иной, хотя анализу подвергались противифиброзное действие той же схемы, что и в группе риска (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы), а также схемы, включающей комбинацию нуклеозидных

ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов интегразы. Обе схемы не показывали сочетания с прогрессирующим течением фиброзного процесса в печени при явной склонности к регрессирующему течению. Более того, при комбинации нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов интегразы регресс фиброзных изменений отмечался у всех трех человек, получавших эти препараты.

Таким образом, при коинфекции ВИЧ/ВГВ, как и в случае коинфекции ВИЧ/ВГС, значение имел порядок поступления патогенов. Неблагоприятное влияние на течение фиброза печени также было связано с ситуацией, при которой ВИЧ – первый патоген. Однако, в отличие от коинфекции ВИЧ/ВГС, прогрессирующее течение фиброза печени показывало высокую встречаемость, если первым патогеном был ВГВ, но промежуток между поступлением патогенов был выше 10 лет. Это наблюдение имеет не только теоретическое, но и клиническое значение, поскольку может быть использовано при выборе схемы АРТ для лечения коинфекции.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании речь идет о новом методологическом подходе к оценке риска выраженного прогрессирования фиброзного процесса в печени при коинфекциях ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ. Было установлено, что независимо от вируса-ассоцианта наименее благоприятная ситуация возникает, если первым патогеном служит ВИЧ при интервале между коинфицированием более 5 лет. При коинфекции ВИЧ/ВГВ более активное прогрессирование фиброза печени может наблюдаться и в тех случаях, когда первым патогеном служит ВГВ при интервале между коинфицированием более 10 лет. Все эти факты отличаются новизной и нуждаются в обсуждении.

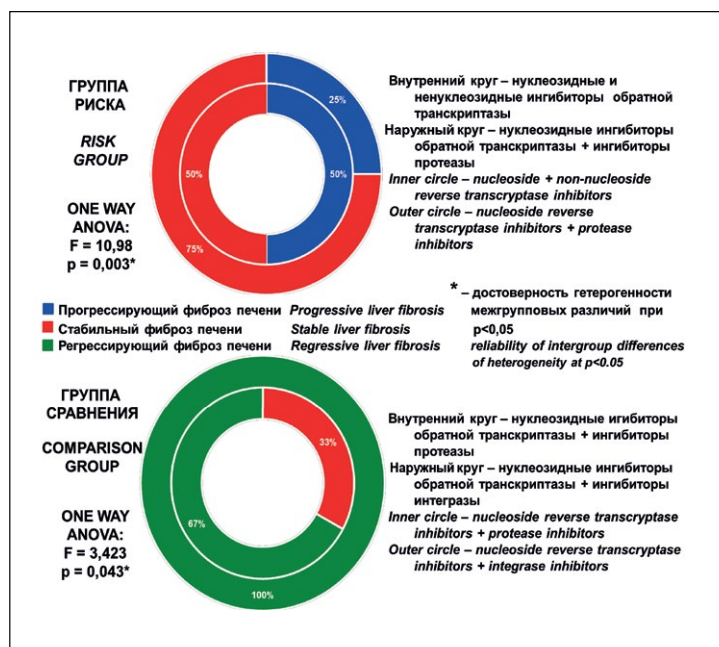


Рисунок 4. Взаимосвязь между эффективностью различных схем антиретровирусной терапии и риском прогрессирующего течения фиброза печени при коинфекции ВИЧ/ВГВ.

Figure 4. The relationship between the efficacy of different antiretroviral regimens and the risk of progressive liver fibrosis in HIV/HBV co-infection.

В соответствии с данными литературы патогенез прогрессирующего фиброза печени у лиц с коинфекцией ВИЧ и вирусов гепатитов следует оценивать как сложный и многофакторный. Наиболее важные механизмы включают прямое вирусное воздействие, иммунную/цитокиновую дисрегуляцию, изменение уровней матриксных металлопротеиназ и биомаркеров фиброза, усиление окислительного стресса и апоптоза гепатоцитов, ВИЧ-ассоциированное истощение клеток CD4 в кишечнике и микробную транслокацию [12].

В первом десятилетии текущего столетия появился целый ряд публикаций по результатам преимущественно экспериментальных исследований, которые показывали возможность влияния персистирующих хронических коинфекций на ряд стадий развивающегося иммунного ответа. Например, отмечалось, что на первоначальное проникновение микробов может повлиять состояние слизистых оболочек, измененное персистенцией первого патогена [13]. Кроме того, персистирующие инфекции могут усиливать репликацию неродственных патогенов, что приводит к увеличению патогенной нагрузки у коинфицированных лиц [14]. В результате возбудитель первичной персистирующей инфекции может служить адьювантом для последующих инфекций, индуцируя стимулирующие молекулы и рецепторы, которые усиливают функцию и рекрутирование антигенпрезентирующих клеток. В ответ на поступление второго патогена уже активированные дендритные клетки значительно усиливают свое влияние на дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в поляризованные клетки – Т-хелперы первого или второго типа, а также регуляторные CD4+ или CD8+ Т-клетки с их иммуносупрессорным эффектом [15]. Позднее было отмечено, что коинфекции ВИЧ/вирусы гепатитов сопровождаются наиболее активным ростом числа именно регуляторных Т-клеток [16]. В результате при инфицировании вторым патогеном значительно усиливается уже существующее иммуносупрессивное состояние, вызванное первым патогеном, которое при сохранении естественного течения иммунного ответа на первый патоген может ограничить способность иммунной реакции организма-хозяина избавиться от второго патогена [17]. Позднее появились единичные клинические данные, показывающие, что одним из ведущих факторов риска при коинфекции ВИЧ/ВГС может служить порядок поступления патогенов [11].

Если применить эти данные к ситуации, рассматриваемой в данной работе, то можно предположить, что ВИЧ как первый патоген со склонностью к персистенции, да еще и способный к прямому подавлению Т-хелперного иммунного ответа, может в значительной степени способствовать проявлению патогенетического воздействия вирусов гепатитов и усугублять фиброзное поражение печени. Это предположение удалось подтвердить как на примере коинфекции ВИЧ/ВГС, так и ВИЧ/ВГВ. Единственное, что требовало дополнительной интерпретации, – довольно длительный промежуток между коинфицированием – выше 5–10 лет.

Для объяснения этого явления можно использовать следующие данные, содержащиеся в источниках литературы разных лет.

Так, есть сведения о том, что в дополнение к ранним изменениям в развитии врожденного иммунитета измененная

цитокиновая среда в ответ на первичную персистирующую инфекцию может существенно искажать дифференцировку, пролиферацию и эффекторную функцию Т-клеток на более поздних этапах иммунного реагирования, включая их участие в механизмах формирования иммунологической памяти [18]. Эпидемиологические и экспериментальные данные демонстрируют, что персистирующая хроническая инфекция может влиять либо на функцию ранее сформированных CD8+ Т-клеток памяти, либо активировать неантиген-специфические Т-клетки памяти посредством процесса, известного как «активация свидетеля» [19]. В результате наряду с клетками памяти с их долгоживущей направленностью, как это отмечено в данном исследовании, в форме значительного временного промежутка между коинфицированием появляется более дифференцированный эффекторный Т-клеточный фенотип, нарушающий в организме механизмы формирования иммунологической памяти на вновь поступающие патогены [20] и приводящий, как можно предположить по нашим данным, к прогрессирующему течению фиброзного процесса в печени из-за повреждения гепатоцитов цитотоксическими (CD8+) Т-лимфоцитами.

Подобные особенности влияют не только на нежелательный характер течения присоединившегося вирусного гепатита, но и сказываются на эффективности проводимой антиретровирусной терапии, поскольку гепатотоксичность препаратов антиретровирусного действия может способствовать еще большему прогрессированию фиброзных изменений в печени, связанных с персистенцией ВГВ или ВГС. В связи с этим при коинфекции возникает необходимость разумного выбора противовирусной терапии [21], что подтвердили результаты данного исследования по определению эффективности разных схем АРТ.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС риск неблагоприятного (прогрессирующего) течения фиброзного процесса в печени связан с ситуацией, когда первым инфицирующим патогеном служит ВИЧ при интервале между коинфицированием больше 5 лет.

2. В группе риска при коинфекции ВИЧ/ВГС среди схем антиретровирусной терапии наиболее оптимальным является сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами интегразы.

3. При коинфицировании ВИЧ/ВГВ группа риска по прогрессирующему течению фиброза печени включает пациентов, у которых первым патогеном служит ВИЧ при интервале между коинфицированием 5–10 лет, а также ситуация, если первым патогеном был ВГВ при интервале между попаданием инфицирующих агентов больше 10 лет.

4. У пациентов группы риска, коинфицированных ВИЧ/ВГВ, наибольшая эффективность по сокращению частоты прогрессирования фиброзного процесса в печени достигалась при назначении нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, сочетающих антиретровирусное действие и способность блокировать репликацию ДНК ВГВ, с ингибиторами протеазы. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Е.П. Феоктистова – сбор и обработка научного материала, написание текста; Д.Ю. Константинов – разработка концепции исследования, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. E.P. Feoktistova – has been responsible for scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript; D.Yu. Konstantinov – developed the study concept, performed detailed manuscript editing and revision. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Aguilera ER, Pfeiffer JK. Strength in numbers: Mechanisms of viral co-infection. *Virus Res.* 2019;265:43-46. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.03.003>
- Cressler CE, McLeod DM, Rozins C, et al. The adaptive evolution of virulence: a review of theoretical predictions and empirical tests. *Parasitology.* 2016;143(7):915-930. <https://doi.org/10.1017/S003118201500092X>
- Hansen J, Day T. Coinfection and the evolution of drug resistance. *J Evol Biol.* 2014;27(12):2595-2604. <https://doi.org/10.1111/jeb.12518>
- Bushman M, Antia R, Udhayakumar V, et al. Within-host competition can delay evolution of drug resistance in malaria. *PLoS Biol.* 2018;16(8):e2005712. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005712>
- Nicoli EJ, Ayabina D, Trotter CL, et al. Competition, coinfection and strain replacement in models of *Bordetella pertussis*. *Theor Popul Biol.* 2015;103:84-92. <https://doi.org/10.1016/j.tpb.2015.05.003>
- Schreiber SJ, Ke R, Loverdo C, et al. Cross-scale dynamics and the evolutionary emergence of infectious diseases. *bioRxiv.* 2018;066688. <https://doi.org/10.1101/066688>
- Cutler SJ, Vayssier-Taussat M, Estrada-Peña A, et al. Tick-borne diseases and co-infection: Current considerations. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2021;12(1):101607. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101607>
- Bekker L-G, Beyrer C, Mgodini N, et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):42. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00452-3>
- Shao Y, Xun J, Chen J, et al. Significance of initiating antiretroviral therapy in the early stage of HIV infection. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2022;51(3):373-379. <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2022-0052>
- Navarro J. HIV and liver disease. *AIDS Rev.* 2022;25(2):87-96. <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.M22000052>
- Maslyakov VV, Aristanbekova MS. Procedure for predicting progressing hepatic fibrosis in patients with human immunodeficiency and hepatitis C coinfection. *Health Risk Analysis.* 2020;2:143-151. (In Russ.). [Масляков В.В., Аристанбекова М.С. Методика прогнозирования прогрессирующего фиброза печени у больных коинфекцией вируса иммунодефицита человека и вирусного гепатита С. *Анализ риска здоровью.* 2020;2:143-151]. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.16.eng>
- Mastroianni CM, Lichtner M, Mascia C, et al. Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection. *Int J Mol Sci.* 2014;15(6):9184-9208. <https://doi.org/10.3390/ijms15069184>
- Van Riet E, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms. *Immunobiology.* 2007;212(6):475-490. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2007.03.009>
- Hawkes M, Li X, Crockett M, et al. Malaria exacerbates experimental mycobacterial infection in vitro and in vivo. *Microbes Infect.* 2010;12(11):864-874. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.05.013>
- De Jong EC, Vieira PL, Kalinski P, et al. Microbial compounds selectively induce Th1 cell-promoting or Th2 cell-promoting dendritic cells in vitro with diverse Th cell-polarizing signals. *J Immunol.* 2002;168(4):1704-1709. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.4.1704>
- Sacchi P, Cima S, Corbella M, et al. Liver fibrosis, microbial translocation and immune activation markers in HIV and HCV infections and in HIV/HCV co-infection. *Dig Liver Dis.* 2015;47(3):218-225. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.11.012>
- Sehrawat S, Suryawanshi A, Hirashima M, et al. Role of Tim-3/galectin-9 inhibitory interaction in viral-induced immunopathology: shifting the balance toward regulators. *J Immunol.* 2009;182(5):3191-3201. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803673>
- Stelekati E, Shin H, Doering TA, et al. Bystander chronic infection negatively impacts development of CD8(+) T cell memory. *Immunity.* 2014;40(5):801-813. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.04.010>
- Krishnamurthy A, Pepper M. Inflammatory interference of memory formation. *Trends Immunol.* 2014;35(8):355-357. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.07.001>
- Crosby EJ, Goldschmidt MH, Wherry EJ, et al. Engagement of NKG2D on bystander memory CD8 T cells promotes increased immunopathology following *Leishmania major* infection. *PLoS Pathogens.* 2014;10(2):e1003970. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003970>
- Ganesan M, Poluektova LY, Kharbanda KK, et al. Human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses co-morbidities as the inducers of liver injury progression. *World J Gastroenterol.* 2019;25(4):398-410. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i4.398>

Экстрасистолия как предиктор развития фибрилляции предсердий

Л.Д. Кунц¹, О.А. Германова¹, Ю.Б. Решетникова¹, Дж. Галати^{1, 2},
И.В. Милевская³, Дж. Бьонди-Дзокай⁴

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²Институт научных исследований сердечно-сосудистых заболеваний «Мультимедика» (Милан, Италия)

³«Медицинский центр Самарский» ООО «Арника» (Самара, Россия)

⁴Сапиенца – Римский университет (Рим, Италия)

Аннотация

Имеется ряд противоречивых работ в отношении электрокардиографических предикторов фибрилляции предсердий, среди которых авторами выделяются экстрасистолии, однако достоверных данных о том, какие варианты экстрасистолии могут относиться к факторам риска, нет. Для выявления взаимосвязи между экстрасистолией и фибрилляцией предсердий авторами было проанализировано 3927 публикаций, из которых выделено 46 работ, подходящих под указанную тематику.

Полученные данные позволяют рассматривать экстрасистолию как один из основных предикторов развития фибрилляции предсердий. Рост числа наджелудочковых и желудочковых экстрасистол в анамнезе пациентов с фибрилляцией предсердий свидетельствует о их взаимосвязи.

Ключевые слова: экстрасистолия; фибрилляция предсердий; предиктор фибрилляции предсердий; факторы риска фибрилляции предсердий; нарушение ритма.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Кунц Л.Д., Германова О.А., Решетникова Ю.Б., Галати Дж., Милевская И.В., Бьонди-Дзокай Дж. Экстрасистолия как предиктор развития фибрилляции предсердий. Наука и инновации в медицине. 2024;9(2):117-123. <https://doi.org/10.35693/SIM624503>

Сведения об авторах

Кунц Л.Д. – специалист МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации. <https://orcid.org/0000-0001-8753-9700>
E-mail: l.d.kunts@samsmu.ru

Германова О.А. – канд. мед. наук, доцент, директор МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации. <https://orcid.org/0000-0003-4833-4563>
E-mail: o.a.germanova@samsmu.ru

Решетникова Ю.Б. – заместитель директора МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации. <https://orcid.org/0000-0002-9041-4885>
E-mail: yu.b.reshetnikova@samsmu.ru

Галати Дж. – старший консультант-кардиолог – специалист по сердечной недостаточности и кардиомиопатиям отделения кардиологии сердечно-сосудистого отделения; главный специалист МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации. <https://orcid.org/0000-0002-8001-1249>
E-mail: giuseppe.galati5@gmail.com

Милевская И.В. – канд. мед. наук, директор.

<http://orcid.org/0000-0001-5649-5637>

E-mail: mncokpk@samsmu.ru

Бьонди-Дзокай Дж. – доктор медицины, ассоциированный профессор.

<http://orcid.org/0000-0001-6103-8510>

E-mail: giuseppe.biondizoccai@uniroma1.it

Автор для переписки

Кунц Луиза Дмитриевна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Гагарина, 18, г. Самара, Россия, 443079.

E-mail: l.d.kunts@samsmu.ru

Получено: 13.12.2023

Одобрено: 01.04.2024

Опубликовано: 26.04.2024

Список сокращений

ЭКГ – электрокардиография; АГ – артериальная гипертензия;

ИИ – ишемический инсульт; ЛВ – легочные вены; ЛП – левое предсердие;

ФП – фибрилляция предсердий; ЭС – экстрасистолия.

Extrasystolic arrhythmia as an atrial fibrillation predictor

Luiza D. Kunts¹, Olga A. Germanova¹, Yuliya B. Reshetnikova¹,
Giuseppe Galati^{1, 2}, Irina V. Milevskaya³, Giuseppe Biondi-Zoccai⁴

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²I.R.C.C.S. Ospedale Multimedica – Cardiovascular Scientific Institute (Milan, Italy)

³Medical Center Samarskii (Samara, Russia)

⁴Sapienza University of Rome (Rome, Italy)

Abstract

There is a number of conflicting data regarding electrocardiographic predictors of atrial fibrillation, among which extrasystoles (ES) stand out, but there is no reliable data on which extrasystoles variants may be considered as a risk factor. To identify the relationship between extrasystoles and atrial fibrillation, we have analyzed 3927 publications, from which we identified 46 works relevant for the topic.

The data obtained allows us to consider extrasystole as one of the main predictors of the development of atrial fibrillation. An increase in the number of supraventricular and ventricular ES in the anamnesis of patients with atrial fibrillation indicates their relationship.

Keywords: extrasystole; atrial fibrillation; predictor of atrial fibrillation; risk factors for atrial fibrillation; rhythm disturbance.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kunts LD, Germanova OA, Reshetnikova YuB, Galati G, Milevskaya IV, Biondi-Zoccai G. **Extrasystolic arrhythmia as an atrial fibrillation predictor.** *Science and Innovations in Medicine.* 2024;9(2):117-123. <https://doi.org/10.35693/SIM624503>

Information about authors

Luiza D. Kunts – specialist of International Centre for Education and Research in Cardiovascular Pathology and Cardiovisualization.

<https://orcid.org/0000-0001-8753-9700>

E-mail: l.d.kunts@samsmu.ru

Oliga A. Germanova – PhD, Associate professor, Director of International Centre for Education and Research in Cardiovascular Pathology and Cardiovisualization.

<http://orcid.org/0000-0003-4833-4563>

E-mail: o.a.germanova@samsmu.ru

Yuliya B. Reshetnikova – Vice director of International Centre for Education and Research in Cardiovascular Pathology and Cardiovisualization.

<https://orcid.org/0000-0002-9041-4885>

E-mail: yu.b.reshetnikova@samsmu.ru

Giuseppe Galati – senior consultant cardiologist – heart failure and cardiomyopathies specialist at division of cardiology, cardiovascular department; Senior researcher at the

International Centre for Education and Research in Cardiovascular Pathology and Cardiovisualization.

<http://orcid.org/0000-0002-8001-1249>

E-mail: giuseppe.galati5@gmail.com

Irina V. Milevskaya – PhD, director.

<http://orcid.org/0000-0001-5649-5637>

E-mail: mncokpk@samsmu.ru

Giuseppe Biondi-Zoccai – MD, Associate professor.

<http://orcid.org/0000-0001-6103-8510>

E-mail: giuseppe.biondizoccai@uniroma1.it

Corresponding Author

Luiza D. Kunts

Address: Samara State Medical University, 18 Gagarina st.,

Samara, Russia, 443079.

E-mail: l.d.kunts@samsmu.ru

Received: 13.12.2023

Received: 01.04.2024

Published: 26.04.2024

■ ВВЕДЕНИЕ

Экстрасистолия (ЭС) и фибрилляция предсердий (ФП) – самые распространенные нарушения ритма в популяции. По данным различных авторов, частота их встречаемости увеличивается пропорционально возрасту. Так, ФП в общей популяции регистрируется у 1–2% населения, частота встречаемости увеличивается с возрастом – от <0.5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет [1–3]. Также при наличии сердечной недостаточности III–IV функциональных классов ФП встречается у 30–40% [4, 5]. ФП – один из основных доказанных факторов риска развития инсульта кардиоэмболического генеза. В связи с этим профилактика развития этого нарушения ритма является одной из приоритетных задач современной кардиологии. Предикторы развития ФП были изучены в двух крупных исследованиях – Framingham Heart Study (1949–1966) и Cardiovascular Health Study (1991) [6]. К основным доказанным факторам риска относятся пожилой возраст, артериальная гипертензия (АГ), клапанные пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность. Кроме того, показана роль в развитии ФП сахарного диабета, ишемической болезни сердца, абдоминального ожирения, хронической болезни почек и ночного апноэ. Ряд исследований посвящен изучению электрокардиографических (ЭКГ) предикторов ФП. Однако имеющиеся научные данные являются неполными и противоречивыми. Хотя в работах отмечена роль некоторых ЭКГ-критериев, показана более частая встречаемость ЭС, нигде не указано, какие именно варианты ЭС относятся к факторам риска ФП.

■ ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Проанализировать данные литературы из электронных библиотек PubMed и e-Library по взаимосвязи ЭС с развитием ФП. Поиск источников осуществлялся по ключевым словам. Всего было проанализировано 3927 публикаций. Наибольшее соответствие по теме имели 46 статей. Проанализированные статьи мы разделили на группы в зависимости от направления тематики исследований.

■ РАННИЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ РАБОТЫ

Ранние фундаментальные исследования проводились как с участием людей, так и лабораторных животных. В работе М. Chauvin и соавт. (1989) [7] выполнялось исследование продолжительности эффективного функционального рефрактерного периода предсердий у 33 пациентов до и после проведения электрической стимуляции. Выяснилось, что его продолжительность была ниже в группе пациентов с ЭС, что могло

свидетельствовать о более высокой вероятности развития ФП. В экспериментальной работе с использованием собак А. Sideris и соавт. (1995) определили, что ФП продолжительностью более 1 минуты чаще была ассоциирована с одномоментной стимуляцией обоих предсердий, чем со стимуляцией одного предсердия [8]. В данной работе был получен очень важный, по нашему мнению, вывод, отражающий процессы внутрисердечной гемодинамики. Повышенное внутрипредсердное давление могло способствовать индукции ФП, а электрическая стимуляция играла важную роль не столько для индукции, сколько для поддержания ФП. В исследовании М. Haissaguerre и соавт. (1998) было показано, что у пациентов с пароксизмальной ФП была зарегистрирована предсердная ЭС, чаще всего с эктопией в области устьев легочных вен (ЛВ) [9].

■ ФП ПРИ СИНДРОМЕ WPW

Р. Peinado и соавт. (2005), описывая клинический случай пациента с ФП, отмечали, что WPW синдром – частая находка у больных с ФП [10]. J.H. Schwieler и соавт. (2008) изучали результаты радиочастотной абляции при ФП. Было отмечено, что ФП чаще регистрировалась у пожилых мужчин и у пациентов с более крупными предсердиями [11]. М. Bocchese и соавт. (2020) продемонстрировали взаимосвязь между наличием дополнительного пути проведения и развитием ФП. Было отмечено, что частые желудочковые ЭС имеют ретроградную проводимость, что при анализе 30-дневного мониторинга оценивалось как хроническое иницирование ФП [12].

■ ФП И АНАТОМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ ПРЕДСЕРДИЙ

Y.H. Guo и соавт. (2007) определили, что сокращения предсердий, предшествующие пароксизмальной ФП, связаны с элементарным интервалом, компенсаторной паузой и частотой сердечных сокращений за 2 минуты до пароксизма ФП или во время сокращения предсердий [13]. Для профилактики пароксизмальной ФП, индуцированной сокращением предсердий, может быть полезна их стимуляция.

■ ЭС, ФП И КАРДИОМИОПАТИЯ

Крупное исследование G.M. Marcus (2020) и большой метаанализ R. Latchamsetty (2015) продемонстрировали неблагоприятное влияние наличия частых желудочковых ЭС, отметили важнейшую роль данного нарушения ритма в развитии кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности и вклада в общую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [14, 15]. При этом было отмечено, что даже при

отсутствии структурной патологии сердца изначально, частая желудочковая ЭС способна приводить к развитию кардиомиопатии и ФП. Исследование A.S. Lacharite-Roberge (2023) подтвердило полученные ранее выводы. Так, было показано, что проведение катетерной абляции в группе пациентов с частой желудочковой ЭС (более 10 тыс. в сутки) приводило к более низкому развитию ФП по сравнению с больными с высокой нагрузкой желудочковой ЭС [16].

■ ЭС КАК ТРИГГЕР ФП

В статье M.B. Haissaguerre (1998) было отмечено, что ФП часто инициируется предсердной ЭС, возникающей в области устьев ЛВ [17]. R.J. Folkeringa и соавт. (2006) определили, что наличие предсердных ЭС после физической нагрузки является предиктором ФП в будущем. Регистрация одной и более предсердных ЭС в минуту ≥ 1 приводит к увеличению суммарного риска развития ФП и является дополнительным фактором риска данного осложнения [18]. A. Vincenti и соавт. (2006) продемонстрировали, что пароксизмальная ФП обычно провоцируется предсердной ЭС, в 2/3 случаев левопредсердного происхождения; при этом уровень хлора в сыворотке крови и нейроэндокринный баланс являются факторами, влияющими на индукцию аритмии [19]. В результате крупного исследования H. Watanabe и соавт. (2006) было показано, что изменения сегмента ST и наличие частой ЭС связаны с повышенным риском развития ФП [20]. Эти ЭКГ-критерии могут учитываться при стратификации риска впервые возникшей ФП. S. Kinoshita (2007) описал клинический случай продольной диссоциации возвратного пути ЭС и предложил рассматривать ее как возможный механизм возникновения пароксизмальной ФП [21]. В крупном исследовании M. Perez и соавт. (2009) с привлечением когорты из более чем 42 тысяч пациентов было определено, что существует несколько независимых маркеров ЭКГ, которые являются предикторами возникновения ФП в будущем [22]. К основным из них относятся индекс P, показатель дезорганизованной деполяризации предсердий. Авторы полагают, что ЭКГ содержит ценную прогностическую информацию, которая позволит выявить пациентов с высоким риском развития ФП.

L. Jidéus (2006) показал, что обнаружение наджелудочковой ЭС в начале послеоперационной ФП у большинства пациентов не зависит от изменений ЧСС [23]. Таким образом, это подтвердило гипотезу о том, что послеоперационная ФП в первую очередь запускается латентной фокальной активностью предсердий. Проанализировав 42 случая, он установил, что после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) при наличии суправентрикулярной ЭС риск ФП выше.

В другом исследовании L.S. Johnson (2015) выявил, что наджелудочковая ЭС и наджелудочковая тахикардия независимо являются предикторами ФП [24]. Прогностическая значимость была одинаковой как для каждого из этих нарушений ритма по отдельности, так и при их сочетании. Повторные попытки выявления ФП могут быть полезны у лиц с частой наджелудочковой активностью, что может способствовать более эффективному лечению и предотвращению возникновения ФП.

T. Acharya с соавт. (2015) в своем исследовании связывают более высокий риск возникновения ФП с частыми (≥ 100 /сутки) предсердными ЭС [25]. B.S. Larsen (2015) выяснил, что частая предсердная ЭС приводила к большей частоте развития

ишемического инсульта (ИИ) при ФП [26]. Преждевременные сокращения предсердий были связаны с повышенным риском ИИ, помимо манифестной ФП, в популяции среднего и старшего возраста. У этих участников исследования первым клиническим проявлением чаще был ИИ, а не ФП.

Пациенты с частой ЭС и высокой градацией CHA2DS2-Vasc, независимо или суммарно, являются предикторами дебюта ФП у пациентов с синусовым ритмом. S. Suzuki (2013) выявил в 10 раз более высокий риск возникновения пароксизмальной ФП у данной когорты пациентов [27].

Наличие постпроцедурной предсердной ЭС после абляции было связано с более высокой частотой рецидивов ФП. Однако I.S. Kim (2016) считает, что провокация ЭС и дополнительная абляция могут способствовать улучшению клинического результата [28].

В одном из своих исследований M.A. Christensen с соавт. (2017) рассмотрели интересную статистику развития ФП у представителей разных рас [29]. Исходно, при одинаковом уровне ЭС, ФП развивалась по-разному в зависимости от расовых различий. В среднем у белых было больше предсердных ЭС, чем у чернокожих, и эта разница статистически объясняла скромную долю дифференциального риска развития ФП в зависимости от расы. Дифференциальная нагрузка при преждевременных сокращениях предсердий в зависимости от расы предполагает важность идентифицируемых общих воздействия или генетических факторов для патофизиологии предсердий.

N. Prasitlunkum (2018) в своем метаанализе показал, что частые предсердные ЭС в общей популяции являются независимым предиктором нового возникновения ФП. Частые предсердные ЭС связаны с трехкратным увеличением риска нового возникновения ФП [30]. A. Younis (2018) отметил, что преждевременные предсердные комплексы, выявленные во время стресс-теста у пациентов, участвующих в программе кардиореабилитации, независимо предсказывают ФП и могут быть использованы для улучшения стратификации риска в популяции [31].

Триггеры, не связанные с ФП, возникают из-за дегенерации в левом предсердии (ЛП), которая может играть важную роль в персистенции ФП. S. Kawai (2019) отмечает, что ориентированная на триггер, адаптированная к пациенту стратегия абляции с учетом карты напряжения ЛП может быть осуществимой и эффективной при постоянной / рецидивирующей ФП [32].

При частом возникновении ЭС наблюдается более высокая встречаемость ФП, однако исследователи не отмечают, какая именно ЭС в данном случае преобладает. J.C.L. Himmelreich и соавт. (2019) на 24–48-часовом мониторинге ЭКГ выявили, что частые предсердные ЭС были связаны с ФП [ОР 2,96, 95% доверительный интервал (CI) 2,33–3,76; 15 когорт, n = 16 613], первым инсультом (ОР 2,54, 95% ДИ 1,68–3,83; 3 когорты, n = 1468) и смертностью от всех причин (ОР 2,14, 95% ДИ 1,94–2,37; 6 когорт, n = 7571) [33]. Однако было недостаточно доказательств, чтобы сделать вывод о том, что наличие ≥ 1 предсердной ЭС на стандартной ЭКГ в 12 отведениях связано с выявлением ФП в будущем. При этом у пожилых пациентов, не имеющих в анамнезе ФП, частые предсердные ЭС при 24–48-часовом холтеровском мониторинге достоверно связаны с ФП, первым инсультом и смертностью.

ЭС более 222 раз в сутки является предиктором ФП и криптогенного ИИ. Доля впервые выявленной ФП была выше у пациентов с частыми предсердными ЭС, чем у пациентов без них (50% [8/16] против 22% [11/50], $p < 0,05$). Частые предсердные ЭС К. Todo (2020) связал с обнаружением ФП и временем до первой ФП [34].

Е. Durtmaz с соавт. (2020) в своем исследовании продемонстрировали, что предсердные ЭС в значительной степени ассоциированы с впервые возникшей ФП, и эта связь является наиболее сильной среди тех пациентов, у которых более 3000 предсердных ЭС за 24 часа [35]. Однако Y.G. Kim (2021) в исследовании на 9,5 млн человек впервые высказал предположение, что риск впервые возникшей ФП был выше у пациентов с желудочковыми ЭС [36]. Преждевременные сокращения желудочков могут увеличить риск впервые возникшей ФП и ИИ.

ФП была задокументирована F. Zou (2023) у 1/4 пациентов, перенесших абляцию при желудочковой ЭС, и была связана с меньшим успехом процедуры при длительном наблюдении [37]. Вероятно, это было связано с более старшим возрастом, ухудшением функции ЛЖ и более высокой распространенностью множественных морфологий желудочковых ЭС у пациентов с сопутствующей ФП. P.T. Lee (2023) выявил, что участники с умеренной или высокой нагрузкой желудочковыми ЭС были подвержены более высокому риску развития новой ФП, чем группа с низкой нагрузкой (5,3% против 2,4%, $p < 0,001$) [38].

Согласно систематическому обзору и метаанализу P. Rujirachun (2023), желудочковые ЭС достоверно связаны с повышением частоты развития ФП в 1,9 раза [39]. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, как следует относиться к этой связи в клинической практике, если она причинно-следственная.

M.S. van Schie (2023) в своем исследовании во время регистрации 917 предсердных ЭС обратил внимание, что средний вольтаж снизился (-1,1 [-1,2, -0,9] мВ, $p < 0,001$) во всех предсердных отделах, тогда как количество областей низкого вольтажа и фракционирование увеличились (соответственно +3,6 [2,9, 4,3]% и +3,2 [2,7, 3,7]%, $p < 0,001$). Хотя потенциальные напряжения в основном снижались при ПЭ, в 910 (99,2%) предсердных ЭС по крайней мере 0,8% (медиана 33,3 [19,0–52,1] %) зарегистрированных напряжений были локально выше при предсердных ЭС по сравнению с синусовым ритмом. Повышенной неоднородной анизотропией объяснялась более высокая вероятность возникновения эпизодов ФП в исследовании [40].

Таким образом, взаимосвязь ЭС и ФП рассматривается с точки зрения электрической составляющей и не указываются возможные гемодинамические механизмы развития ФП при частой ЭС, а также конкретный вариант ЭС, который является наиболее частым предиктором ФП. При этом внутрисердечная

гемодинамика при ЭС меняется. Так, сама ЭС сопровождается малым сердечным выбросом, а первое постэкстрасистолическое сокращение после компенсаторной паузы обладает особыми гемодинамическими характеристиками, в частности, приводит к развитию так называемого феномена «гидравлического удара» [41, 42].

■ ДРУГИЕ ТРИГГЕРЫ ФП

R.A. Schweikert и соавт. (2001) в своем исследовании отметили, что эктопия импульсов, предшествующих индуцированию ФП, находится около ЛВ [43]. Т. Kanda и соавт. (2018) выявили, что триггерная эктопия ФП преимущественно исходила из ЛВ и имела короткие интервалы сопряжения [44]. Эти данные могут быть полезны для оценки того, являются ли эктопии триггером ФП или нет. Триггерная эктопия ФП чаще исходила из ЛВ (74 против 3, $p < 0,001$) и имела значительно более короткий CI (201 ± 70 мс против 365 ± 147 мс, $p < 0,001$) и более низкий % CI ($29 \pm 11\%$ против $55 \pm 14\%$, $p < 0,001$), чем при эктопии, не связанной с ФП.

В исследовании С. Schmitt и соавт. (2002) 47% эктопических очагов, провоцирующих возникновение ФП, были расположены вне ЛВ в экстравенозных отделах левого и правого предсердий, и у 27% пациентов были приступы ФП бифокального происхождения [45]. Эти данные ставят под сомнение существующее мнение о том, что внелегочные очаги играют незначительную роль в возникновении ФП.

Согласно одной из версий, началу пароксизма ФП предшествует эктопическая активность в ЛП. G.C. Ndrepera и соавт. (2002) описывают повторяющийся быстрый ритм, инициируемый чаще всего преждевременными предсердными комплексами, который играет решающую роль в начале ФП посредством активации генераторов фибрилляторной активности [46]. ЛП играет центральную роль в инициации ФП, служит субстратом для генераторов фибрилляторной активности. Прекращение ФП состоит из гетерогенной группы нестабильных ритмов.

J.S. Healey и S.J. Connolly (2003) подтверждают теорию о том, что АГ является основным фактором риска развития ФП и ее осложнений [47]. Развитие ФП у пациентов с АГ связано с рядом промежуточных изменений в структуре и функции сердца, которые повышают вероятность ФП.

К. Yoshida (2017) в своем исследовании выявил, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП может присутствовать электрофизиологическая взаимосвязь между верхней полой веной и правой верхней ЛВ [48].

Сводная таблица публикаций представлена в **приложении 1**.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проанализированных нами исследованиях получены данные, позволяющие рассматривать ЭС как

Авторы	Год	Когорта пациентов	Основные результаты
Фундаментальные ранние работы			
Chauvin M, Brechenmacher C.	1989	33	Средние значения эффективных и функциональных рефрактерных периодов сократились в группе с ЭС.
Sideris DA, et al.	1995	15 собак	Повышенное давление предсердий может способствовать индукции фибрилляции предсердий.
Haissaguerre M, et al.	1998	45	Предсердная ЭС, вызывающая ФП, чаще всего происходит из ЛВ, особенно у пациентов с пароксизмальной ФП.
ФП при синдроме WPW			

Peinado R, et al.	2005	клинический случай	ФП является частой находкой при синдроме WPW.
Schwieler JH, et al.	2008	534	ФП чаще встречалась у пожилых мужчин и у пациентов с более крупными предсердиями (по результатам радиочастотной абляции при ФП).
Bocchese M, et al.	2020	клинический случай	Частые желудочковые ЭС имеют ретроградную проводимость, что в ретроспективе было оценено как более хроническое иницирование ФП у пациента.
ФП и анатомические структуры предсердий			
Guo YH, et al.	2007	24	Сокращения предсердий, запускающие пароксизмальную ФП, связаны с комплементарным интервалом, компенсаторной паузой и частотой за 2 минуты до пароксизмальной ФП или во время сокращения предсердий. Для профилактики пароксизмальной ФП, может быть полезна электростимуляция для предотвращения ФП.
ФП, ЭС и кардиомиопатии			
Latchamsetty R, Bogun F.	2015	метаанализ	Предикторами развития кардиомиопатии и ФП, вызванной желудочковой ЭС, являются большая нагрузка желудочков, эпикардальное происхождение, увеличение продолжительности QRS, более длительная продолжительность симптомов или бессимптомный статус.
Marcus GM.	2020	122 043	Желудочковые ЭС остаются наиболее надежным предиктором сердечной недостаточности, однако необходимы дополнительные исследования для их роли в развитии кардиомиопатии и ФП.
Lacharite-Roberge AS, Hoffmayer KS.	2023	–	Успешная катетерная абляция при желудочковой ЭС имеет тенденцию к более низкому развитию ФП.
ЭС как триггер ФП			
Haissaguerre M, et al.	1998		ФП часто инициируется предсердной экстрасистолью, возникающей в легочных венах.
Jidéus L, et al.	2005	42	Послеоперационная ФП в первую очередь запускается латентной фокальной активностью предсердий.
Folkeringa RJ, et al.	2006	258	Предсердные ЭС после нагрузки предсказывают будущую ФП.
Vincenti A, et al.	2006	90	Пароксизмальная ФП обычно провоцируется предсердной ЭС, в двух третях случаев левопредсердного происхождения: СИ и нейроэндокринный баланс являются факторами, влияющими на индукцию аритмии.
Watanabe H, et al.	2006	63 386	Аномалии сегмента ST и сравнительно частые преждевременные комплексы связаны с повышенным риском развития ФП.
Kinoshita S, et al.	2007	клинический случай	Продольная диссоциация возвратного пути экстрасистол рассматривается как возможный механизм возникновения пароксизмальной ФП.
Perez MV, et al.	2009	42 751	Несколько маркеров ЭКГ (индекс Р, показатель дезорганизованной деполяризации предсердий) являются независимыми предикторами возникновения ФП.
Suzuki S, et al.	2013	3 263	Частые ЭС и высокий показатель CHADS2 являются предикторами первого появления ФП у пациентов с синусовым ритмом, указывая примерно в 10 раз более высокий риск.
Acharya T, et al.	2015	1 357	Наличие частых преждевременных предсердных комплексов ($\geq 100/\text{день}$) связан с более высоким риском возникновения ФП.
Larsen BS, et al.	2015	678	Предсердные ЭС связаны с повышенным риском ишемического инсульта при ФП в популяции среднего и старшего возраста.
Johnson LS, et al.	2015	389	Наджелудочковая ЭС и наджелудочковая тахикардия независимо предсказывают ФП.
Kim IS, et al.	2016	200	Наличие постпроцедурной предсердной экстрасистолы (IRAPB) связано с более высокой частотой рецидивов после абляции ФП. Однако провокация IRAPB и дополнительная абляция способствуют улучшению клинического результата.
Christensen MA, et al.	2017	938	У белых наблюдалось больше предсердных ЭС, чем у чернокожих, и эта разница статистически объясняет умеренную долю дифференциального риска ФП в зависимости от расы. Дифференциальное бремя ПЭС без различий в ЖЭ в зависимости от расы предполагает, что идентифицируемые общие воздействия или генетические влияния могут быть важны для патофизиологии предсердий.
Prasitlumkum N, et al.	2018	109 689 метаанализ	Частые предсердные ЭС в общей популяции являются независимым предиктором нового возникновения ФП.
Younis A, et al.	2018	6523	Предсердные ЭС, выявленные во время теста с физической нагрузкой у пациентов, участвующих в программе кардиореабилитации, независимо предсказывают ФП и могут быть использованы для улучшения стратификации риска в популяции.
Kawai S, et al.	2019	40	Ориентированная на триггер, адаптированная к пациенту стратегия абляции с учетом карты напряжения ЛП может быть осуществимой и эффективной при постоянной / рецидивирующей ФП.
Himmelreich JCL, et al.	2019	198 876	Частые предсердные ЭС на 24–48-часовом холтеровском тесте у пожилых пациентов, не имеющих в анамнезе ФП, достоверно связаны с ФП, первым инсультом и смертностью.
Todo K, et al.	2020	66	ЭС более 222 раз в сутки является предиктором ФП и криптогенного ишемического инсульта.
Durmaz E, et al.	2020	392	Предсердные ЭС в значительной степени ассоциированы с впервые возникшей ФП, и эта связь является наиболее сильной среди тех пациентов, у которых более 3000 ЭС за 24 часа.
Kim YG, et al.	2021	9 537 713	Преждевременные сокращения желудочков могут увеличить риск впервые возникшей ФП и ишемического инсульта.
Zou F, et al.	2022	490	ФП была задокументирована у 1/4 пациентов, перенесших ЖЭ-абляцию, и была связана с меньшим успехом процедуры при длительном наблюдении. Вероятно, это было связано с более старшим возрастом, ухудшением функции ЛЖ и более высокой распространенностью множественных морфологий ЖЭ у пациентов с сопутствующей ФП.
Lee PT, et al.	2023	25 398	Участники с умеренной или высокой нагрузкой желудочковой ЭС были подвержены более высокому риску развития новой ФП, чем группа с низкой нагрузкой желудочковых ЭС (5,3% против 2,4%, $P < 0,001$).
Rujirachun P, et al.	2023	9 662 088 метаанализ	Желудочковые ЭС достоверно связаны с повышением частоты развития ФП в 1,90 раза.
van Schie MS, et al.	2023	287	Спонтанные предсердные экстрасистолы с направлением волнового фронта, противоположным или перпендикулярным синусовому ритму, вызывали наибольшие изменения в морфологии униполярного потенциала, независимо от степени недоношенности. Следовательно, характеристики однополярной эпикардальной униполярной электрограммы (EGM) во время спонтанных предсердных ЭС в основном зависят от направления, а не от скорости.
ФП: другие триггеры			
Schweikert RA, et al.	2001	29	Последовательность активации и относительное время записи в высокой степени предсказывали происхождение импульса правого и левого предсердий и, что более важно, наличие очагов в ЛВ.
Schmitt C, et al.	2002	45	47% эктопических очагов, провоцирующих возникновение ФП, были расположены вне легочных вен в экстравенозных отделах левого предсердия и правого предсердия, и у 27% пациентов были приступы ФП бифокального происхождения.
Ndrepepa G, et al.	2002	21	Повторяющийся быстрый ритм, иницируемый чаще всего предсердными ЭС, играет решающую роль в инициации ФП посредством активации генераторов фибрилляторной активности.

Healey JS, Connolly SJ.	2003	318	Гипертония является основным фактором риска развития фибрилляции предсердий и ее осложнений. Развитие фибрилляции предсердий у пациентов с АГ связано с рядом промежуточных изменений в структуре и функции сердца, которые повышают вероятность фибрилляции предсердий.
Kanda T, et al.	2017	120	Триггерная эктопия ФП преимущественно исходила из ЛВ и имела короткие интервалы сопряжения. Эти данные могут быть полезны для оценки того, являются ли эктопии триггером ФП.
Yoshida K, et al.	2017	121	Электрофизиологическая взаимосвязь может присутствовать между верхней полую вену и правой верхней ЛВ у пациентов с пароксизмальной ФП.

Приложение 1. Сводная таблица публикаций.

Annex 1. Summary table of publications.

один из основных предикторов развития ФП. Рост числа наджелудочковых и желудочковых ЭС в анамнезе пациентов с ФП свидетельствует о взаимосвязи их с ФП. Однако большинство работ описывает электрофизиологические

механизмы формирования ФП при ЭС, не акцентируя внимание на особенностях внутрисердечной гемодинамики, которая характеризует ЭС. Исследование особенностей гемодинамики при ЭС, с нашей точки зрения, представляет научный интерес, в том числе и для объяснения возможного механизма развития ФП. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Л.Д. Кунц – сбор данных, написание текста статьи. О.А. Германова, Ю.Б. Решетникова – идея, сбор данных. Дж. Галати – окончательная правка. И.В. Милевская – дизайн исследования. Дж. Бьонди-Дзокай – постановка задач исследования. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. L.D. Kunz – was responsible for scientific data collection, wrote the first draft of the manuscript. O.A. Germanova, Yu.B. Reshetnikova – developed study idea, was responsible for scientific data collection. G. Galati – provided final revision of the manuscript. I.V. Milevskaya – developed study design. G. Biondi-Zoccai – formulated study objectives. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516-521. <https://doi.org/10.1136/heart.86.5.516>
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-2375. <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119-125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140>
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-953. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104:1534-1539. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.022>
- Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol*. 1991;1(3):263-76. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(91\)90005-w](https://doi.org/10.1016/1047-2797(91)90005-w)
- Chauvin M, Brechenmacher C. Atrial refractory periods after atrial premature beats in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989;12(7 Pt 1):1018-26. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1989.tb01919.x>
- Sideris DA, Toumanidis ST, Tselepatiotis E, et al. Atrial pressure and experimental atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18(9 Pt 1):1679-85. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1995.tb06989.x>

- Haissaguerre M, Jais P, Shah D.C, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-666. <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>
- Peinado R, Merino JL, Gnoatto M, et al. Atrial fibrillation triggered by postinfarction ventricular premature beats in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Europace*. 2005;7:221-224. <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2004.12.003>
- Schwieler JH, Zlochiver S, Pandit SV, et al. Reentry in an accessory atrioventricular pathway as a trigger for atrial fibrillation initiation in manifest Wolff-Parkinson-White syndrome: a matter of reflection? *Heart Rhythm*. 2008;5:1238-1247. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.05.028>
- Bocchese M, Mangrolia H, Basil A, et al. Atrial fibrillation triggered by premature ventricular complexes: an under-recognized trigger. *JACC Case Rep*. 2020;2:2244-2248. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.09.048>
- Guo YH, Liu QM, Qi SS, et al. Characterizations of atrial contractions triggering paroxysmal atrial fibrillation and the effect of atrial fibrillation prevention pacing. 2007;32(2):337-40. *Chinese*. PMID: 17478949
- Marcus GM. Evaluation and management of premature ventricular complexes. *Circulation*. 2020;141:1404-1418. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042434>
- Latchamsetty R, Bogun F. Premature ventricular complexes and premature ventricular complex induced cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*. 2015;40:379-422. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2015.03.002>
- Lacharite-Roberge AS, Hoffmayer KS. Premature Ventricular Contractions and Atrial Fibrillation: The Reunion of Distant Relatives? *J Am Heart Assoc*. 2023;12(4):e029117. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029117>
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-666. <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>

18. Folkeringa RJ, Hartgers J, Tieleman RG, et al. Atrial extrasystoles after exercise predict atrial fibrillation in patients with left ventricular hypertrophy. *Heart*. 2006;92(4):545-6. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.069542>
19. Vincenti A, Brambilla R, Fumagalli MG, et al. Onset mechanism of paroxysmal atrial fibrillation detected by ambulatory Holter monitoring. *Europace*. 2006;8(3):204-10. <https://doi.org/10.1093/europace/euj043>
20. Watanabe H, Tanabe N, Makiyama Y, et al. ST-segment abnormalities and premature complexes are predictors of new-onset atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2006;152(4):731-5. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.05.032>
21. Kinoshita S, Katoh T. Paroxysmal atrial fibrillation initiated by late coupled atrial extrasystoles. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007;8(11):940-2. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e3280127b2b>
22. Perez MV, Dewey FE, et al. Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2009;158(4):622-8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.002>
23. Jidéus L, Kesek M, Joachimsson PO, et al. The role of premature atrial contractions as the main triggers of postoperative atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2006;39(1):48-54. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2005.07.010>
24. Johnson LS, Juhlin T, Juul-Moller S, et al. A prospective study of supraventricular activity and incidence of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12:1898-904. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.04.042>
25. Acharya T, Tringali S, Bhullar M, et al. Frequent Atrial Premature Complexes and Their Association With Risk of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;116(12):1852-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.09.025>
26. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, et al. Excessive Atrial Ectopy and Short Atrial Runs Increase the Risk of Stroke Beyond Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):232-241. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.018>
27. Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, et al. Usefulness of frequent supraventricular extrasystoles and a high CHADS2 score to predict first-time appearance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111(11):1602-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.335>
28. Kim IS, Yang PS, Kim TH, et al. Clinical Significance of Additional Ablation of Atrial Premature Beats after Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Yonsei Med J*. 2016;57(1):72-80. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.1.72>
29. Christensen MA, Nguyen KT, Stein PK, et al. Atrial ectopy as a mediator of the association between race and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):1856-1861. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.034>
30. Prasitlumkum N, Rattanawong P, Limpruttidham N, et al. Frequent premature atrial complexes as a predictor of atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *J Electrocardiol*. 2018;51(5):760-767. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.05.012>
31. Younis A, Nof E, Israel A, et al. Relation of Atrial Premature Complexes During Exercise Stress Testing to the Risk for the Development of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Rehabilitation. *Am J Cardiol*. 2018;122(3):395-399. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.023>
32. Kawai S, Mukai Y, Inoue S, et al. Non-pulmonary vein triggers of atrial fibrillation are likely to arise from low-voltage areas in the left atrium. *Sci Rep*. 2019;9:12271. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48669-1>
33. Himmelreich JCL, Lucassen WAM, Heugten M, et al. Frequent premature atrial contractions are associated with atrial fibrillation, brain ischaemia, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2019;21(5):698-707. <https://doi.org/10.1093/europace/euy276>
34. Todo K, Iwata T, Doijiri R, et al. Frequent Premature Atrial Contractions in Cryptogenic Stroke Predict Atrial Fibrillation Detection with Insertable Cardiac Monitoring. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(2):144-150. <https://doi.org/10.1159/000505958>
35. Durmaz E, Ikitimur B, Kilickiran Avci B, et al. The clinical significance of premature atrial contractions: How frequent should they become predictive of new-onset atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020;25(3):e12718. <https://doi.org/10.1111/anec.12718>
36. Kim YG, Han KD, Choi JJ, et al. Premature ventricular contraction is associated with increased risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2021;11:1601. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81229-0>
37. Zou F, Di Biase L, Mohanty S, et al. Prevalence of atrial fibrillation and procedural outcome in patients undergoing catheter ablation for premature ventricular complexes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34(1):147-152. <https://doi.org/10.1111/jce.15749>
38. Lee PT, Huang MH, Huang TC, et al. High burden of premature ventricular complex increases the risk of new-onset atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2023;11:e027674. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027674>
39. Rujirachun P, Wattanachayakul P, Pichitnitikorn P, et al. Risk of atrial fibrillation among patients with premature ventricular complexes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Minerva Cardiol Angiol*. 2023;71(4):381-386. <https://doi.org/10.23736/S2724-5683.22.06120-8>
40. van Schie MS, Liao R, Ramdat Misier NL, et al. Atrial extrasystoles enhance low-voltage fractionation electrograms in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2023;25(9):euad223. <https://doi.org/10.1093/europace/ead223>
41. Germanova O, Shchukin Yu, Germanov V, et al. Extrasystolic arrhythmia: is it an additional risk factor of atherosclerosis? *Minerva Cardiol Angiol*. 2022;70(1):32-39. <https://doi.org/10.23736/S2724-5683.20.05490-0>
42. Germanova OA, Germanov AV, Shchukin YuV. Maximum time between cardiac cycles in atrial fibrillation for assessing the risk of arterial thromboembolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5007. (In Russ.). [Германова О.А., Германов А.В., Щукин Ю.В. Продолжительность максимального времени между кардиоциклами при фибрилляции предсердий для оценки риска артериальных тромбозомболических осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5007]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5007 EDN YNEQIZ>
43. Schweikert RA, Perez Lugones A, Kanagaratnam L, et al. A simple method of mapping atrial premature depolarizations triggering atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(1):22-7. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2001.00022.x>
44. Kanda T, Masuda M, Fujita M, et al. Comparison of the origin and coupling interval between ectopy with and without atrial fibrillation initiation. *J Cardiol*. 2018;71(1):59-64. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2017.06.002>
45. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, et al. Biatrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2002;89(12):1381-7. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02350-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02350-0)
46. Ndrepepa G, Weber S, Karch MR, et al. Electrophysiologic characteristics of the spontaneous onset and termination of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2002;90(11):1215-20. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02837-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02837-0)
47. Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol*. 2003;91(10A):9G-14G. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00227-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00227-3)
48. Yoshida K, Hattori A, Tsunooka H, et al. Electrophysiological relation between the superior vena cava and right superior pulmonary vein in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(10):1117-1126. <https://doi.org/10.1111/jce.13286>

Оригинальное исследование | Original study article
<https://doi.org/10.35693/SIM627523>

© This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Carotid stenosis as a risk factor for ischemic stroke

Irina E. Poverennova¹, Anastasiya S. Tkachenko¹, Aleksandr V. Zakharov¹, Igor V. Shirolapov¹,
Tatyana V. Romanova¹, Svetlana A. Ananeva¹, Mariya S. Sergeeva¹,
Natalya P. Romanchuk¹, Azizuddin Khan²

¹Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

²Indian Institute of Technology Bombay (Mumbai, India)

Abstract

Aim – to analyze the effect of carotid stenosis of varying severity in combination with other factors on the risks of primary and recurrent ischemic stroke, using methods of mathematical regression analysis.

Material and methods. The study included 606 patients, examined by a neurologist, contrast-enhanced CT scan of the brain, ultrasound of the vessels of the head and neck, other tests and instrumental studies. The degree of carotid stenosis was assessed using the NASCET method (stenosis 0-49%, 50-69%, 70% or more). For the purpose of mathematical analysis, patients were divided into 3 comparison groups: those without a history of stroke, patients with a single stroke, and a group of patients with two or more ischemic strokes. In patients with a history of stroke, the size of the ischemic lesion was assessed according to CT data, the severity of neurological deficit according to the NIHSS scale and the recovery degree, and the functional outcome of ischemic stroke (Rankin scale, Rivermead index). The study used logistic regression

analysis to assess the relationship between the dependent variable (presence of primary or recurrent stroke) and a set of predictors, which were a number of clinical and instrumental indicators.

Results. The presence of carotid stenosis of 50-69%, when combined with pathology of the cardiovascular system, acts as a factor that significantly increases the risk of developing primary ischemic stroke. Stenosis exceeding 70% has a high level of significance in the risk of recurrent ischemic stroke, this fact should be taken into account for secondary prevention of stroke.

Conclusion. A preliminary assessment and analysis of carotid stenosis degree and other comorbid factors co-influencing the risks of primary and recurrent ischemic stroke has an undoubted potential. This approach can reduce the risk of recurrent vascular accidents and help organizing a personalized approach to surgical treatment of patients.

Keywords: carotid stenosis, ischemic stroke, risk factors, regression analysis.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Poverennova IE, Tkachenko AS, Zakharov AV, Shirolapov IV, Romanova TV, Ananeva SA, Sergeeva MS, Romanchuk NP, Khan A. **Carotid stenosis as a risk factor for ischemic stroke.** *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(2):124-130.
<https://doi.org/10.35693/SIM627523>

Information about authors

Irina E. Poverennova – PhD, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery.

<https://orcid.org/0000-0002-2594-461X> E-mail: i.e.poverennova@samsmu.ru

Anastasiya S. Tkachenko – a postgraduate student of the Department of Neurology and Neurosurgery. <https://orcid.org/0000-0002-1081-7140>

Aleksandr V. Zakharov – PhD, Associate professor, Head of the Neurosciences Research Institute. <https://orcid.org/0000-0003-1709-6195> E-mail: a.v.zakharov@samsmu.ru

Igor V. Shirolapov – Associate professor, Head of the Laboratory of Translational Research and Personalized Medicine. <https://orcid.org/0000-0002-7670-6566>

E-mail: i.v.shirolapov@samsmu.ru

Tatyana V. Romanova – PhD, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery. <https://orcid.org/0000-0003-2851-8672> E-mail: t.v.romanova@samsmu.ru

Svetlana A. Ananeva – PhD, Associate professor of the Department of Neurology and Neurosurgery. <https://orcid.org/0000-0002-2226-546X> E-mail: s.a.ananeva@samsmu.ru

Mariya S. Sergeeva – PhD, Associate professor, Leading specialist

in the Neurosciences Research Institute. <https://orcid.org/0000-0002-0926-8551>

E-mail: m.s.sergeeva@samsmu.ru

Natalya P. Romanchuk – PhD, Associate professor, Leading specialist in the Neurosciences Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0003-3522-6803>

E-mail: n.p.romanchuk@samsmu.ru

Azizuddin Khan – PhD, Professor of the Psychophysiology Laboratory Department of Humanities and Social Sciences.

<https://orcid.org/0000-0001-5113-4760>

E-mail: khanaziz@iitb.ac.in

Corresponding Author

Aleksandr V. Zakharov

Address: Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: a.v.zakharov@samsmu.ru

Received: 27.02.2024

Accepted: 17.04.2024

Published: 19.04.2024

Каротидный стеноз как фактор риска развития ишемического инсульта

И.Е. Повереннова¹, А.С. Ткаченко¹, А.В. Захаров¹, И.В. Широлапов¹,
Т.В. Романова¹, С.А. Ананьева¹, М.С. Сергеева¹, Н.П. Романчук¹, А. Хан²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздрава России (Самара, Российская Федерация)

²Индийский технологический институт Бомбея (Мумбаи, Индия)

Аннотация

Цель – проанализировать влияние каротидного стеноза различной степени выраженности в сочетании с другими факторами на риски возникновения первичного и повторного ишемического инсульта, с применением методов математического регрессионного анализа.

Материал и методы. Обследованы 606 пациентов (осмотр невролога, КТ головного мозга с контрастным усилением, УЗИ сосудов головы и шеи, иные анализы и инструментальные исследования). Степень каротидного стеноза оценивалась по методике NASCET (стенотическое поражение 0–49%, 50–69%, 70% и более). В целях математического анализа пациенты были разделены на 3 группы сравнения: не имеющие инсульт в

анамнезе; пациенты с единственным инсультом; с двумя и более ишемическими инсультами. При наличии инсульта в анамнезе оценивались размер очага ишемии по данным КТ, выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS и степень его восстановления, функциональный исход ишемического инсульта (шкала Рэнкина, индекс Ривермид). В исследовании применен логистический регрессионный анализ для оценки взаимосвязи между зависимой переменной (наличие первичного или повторного инсульта) и набором предикторов, в качестве которых выступал комплекс клинических и инструментальных данных.

Результаты. Наличие каротидного стеноза 50–69% при сочетании с патологией со стороны сердечно-сосудистой системы выступает в качестве

фактора, существенно повышающего риски развития первичного ишемического инсульта. Превышение величины стенотического поражения более 70% имеет высокий уровень значимости в вероятности возникновения повторного ишемического инсульта, что необходимо учитывать в качестве вторичной профилактики инсульта.

Выводы. Предварительная оценка и анализ степени каротидного стеноза и других коморбидных факторов, в совокупности влияющих на риски развития первичного и повторного ишемического инсульта, имеют не-

сомненный потенциал для снижения вероятности возникновения вторичных сосудистых катастроф и организации персонализированного подхода к хирургическому лечению пациентов.

Ключевые слова: каротидный стеноз, ишемический инсульт, факторы риска, регрессионный анализ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Повереннова И.Е., Ткаченко А.С., Захаров А.В., Шиrolapov И.В., Романова Т.В., Ананьева С.А., Сергеева М.С., Романчук Н.П., Хан А. **Каротидный стеноз как фактор риска развития ишемического инсульта.** Наука и инновации в медицине. 2024;9(2):124-130. <https://doi.org/10.35693/SIM627523>

Сведения об авторах

Повереннова И.Е. — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии. <https://orcid.org/0000-0002-2594-461X> E-mail: i.e.poverennova@samsmu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1081-7140>

Захаров А.В. — канд. мед. наук, доцент, директор НИИ нейронаук. <https://orcid.org/0000-0003-1709-6195> E-mail: a.v.zaharov@samsmu.ru

Шиrolapov И.В. — канд. мед. наук, доцент, заведующий лабораторией трансляционных исследований и персонализированной медицины. <https://orcid.org/0000-0002-7670-6566> E-mail: i.v.shirolapov@samsmu.ru

Романова Т.В. — д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии. <https://orcid.org/0000-0003-2851-8672> E-mail: t.v.romanova@samsmu.ru

Ананьева С.А. — канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии. <https://orcid.org/0000-0002-2226-546X> E-mail: s.a.ananeva@samsmu.ru

Сергеева М.С. — канд. биол. наук, доцент, ведущий специалист НИИ нейронаук. <https://orcid.org/0000-0002-0926-8551> E-mail: m.s.sergeeva@samsmu.ru

Романчук Н.П. — канд. мед. наук, доцент, ведущий специалист НИИ нейронаук. <https://orcid.org/0000-0003-3522-6803> E-mail: n.p.romanchuk@samsmu.ru

Хан А. — профессор лаборатории психофизиологии факультета гуманитарных и социальных наук. <https://orcid.org/0000-0001-5113-4760> E-mail: khanaziz@iitb.ac.in

Автор для переписки

Захаров Александр Владимирович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: a.v.zaharov@samsmu.ru

Получено: 27.02.2024

Одобрено: 17.04.2024

Опубликовано: 19.04.2024

Список сокращений

ИИ — ишемический инсульт; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; КТ — компьютерная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование.

INTRODUCTION

Cerebrovascular diseases are leading in the statistics of reasons for mortality and disablement of adult employable population [1] and bringing a marked economic loss [2]. Among cerebrovascular diseases, cerebrovascular accidents (CVA) are to be seen as the major medico-social problem of international scale [3]. The modern status of the problem justifies the high importance of studying the risk factors of stroke development, development of new and improvement of existing methods of diagnostics [4], treatment and prevention of this condition [5]. According to the WHO data, diseases of the circulation organs due to atherosclerosis become the reason of death of more than 16 million people every year; and the prevalence of ischemic stroke associated with atherosclerosis among patients aged 50–55 increases by 1.8–2.0 times in every successive decade of life. Within 12 months from the old CVA, 40–45% patients die [6], every fifth patient develops a second stroke in the successive years [7]. Among survivors, up to 90% of patients become disabled [1], and 20% of them would require nursing care [8]. Less than 10% of patients would be able to return to labor and regular life after a stroke [9]. Modern clinical practice of management of stroke patients sees its primary and secondary prevention as priorities. A complex study of factors relevant to the risk of stroke development will enable a more efficient approach to prevention of this disease [10].

The pathogenic mechanism of ischemic stroke (IS) is the hypoxia of the brain that can be aggravated with various comorbidities [11], including carotid stenosis [12]. Underlying diseases may acts as isolated or complex risk factors for the development of stroke, and their therapy is the basis for the primary and secondary prevention of the stroke [13]. One of the most significant reasons for the development of chronic hypoperfusion of the brain is the lesion of the great vessels [14], including constrictive lesions of the major arteries of the head and neck [15].

The carotid arteries play a major role in the formation of the total volume of cerebral circulation [16], providing for

approx. 75% of cerebral blood flow [17]. Since the stenosis of the carotid artery due to atherosclerosis disrupts the normal cerebral blood flow, it surely increases the risk of CVA. In 80% of the cases, the atherosclerotic process affects the area of bifurcation of the arteria carotis communis, and multiple atherosclerotic lesions are seen much more often than isolated ones. Therefore, the stricture formation of the extracranial sections of the carotid arteries by an atherosclerotic plaque is the most frequent reason of defects of perfusion of the brain tissue, which might be accompanies with chronic [18] and acute cerebrovascular circulation deficiencies [19].

Atherosclerotic carotid plaques are often found in elderly patients and individuals with a high risk of other cardiovascular diseases. The stenosis of the carotid artery, as a rule, is the consequence of systemic atherosclerosis, and its prevalence demonstrates an age-associated dynamic and is seen in approx. 7.5% men and 5% women aged over 80 [20]. There are many risk factors contributing to atherosclerosis, namely, smoking, hyperlipidemia, male sex, age that may increase the risks of stenosis of the carotid artery. A plaque occupying over 50% of the carotid arterial lumen is considered to cause substantial constriction of the vessel known as hemodynamically significant stenosis of the carotid artery [21], which may be accompanied with clinically relevant decrease of brain tissue perfusion with blood [22]. Patients with severe stenosis of the carotid artery demonstrate higher degrees of cardiac accidents and mortality; with asymptomatic carotid stenosis of over 75% of the lumen, the risk of the stroke is 5.5% per year; with asymptomatic stenosis of 60% of the vessel lumen, 11% over 5 years. The lesions of carotid arteries are related to a third of all strokes. This data shows the importance of early diagnosis and treatment of carotid stenosis to prevent complications such as CVA [23].

Despite the numerous studies of various aspects of epidemiology, pathogenic mechanisms, diagnostics and prevention of IS, there are some problems the solution of which would allow a more efficient prognosis of the outcome

[24] and improve prevention of CVA in these patients [25]. One of the aspects that still needs more research are the specifics of risks of development of first and second ischemic stroke associated with carotid stenosis of different degrees or associated with other risk factors.

MATERIAL AND METHODS

An open retrospective study was conducted to assess risk factors for primary and recurrent stroke in patients with carotid stenosis of varying severity. The subjects of the study were 606 patients who were treated in neurological departments, as well as patients who sought outpatient care. The study included 292 women (48.2%) and 314 men (51.8%) aged from 39 to 89, the median age of patients being 67.4 (84.25; 50.56) years. The study was conducted in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the ethics committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education SSMU of the Ministry of Health of Russia, written informed consent was obtained from all patients before participating in the study.

Depending on the degree of stenosis of the major vessels of the head and the neck (based on the stenosis degree evaluation method NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), the patients were divided into three groups (**Table 1**). In 446 patients (73.6% of the total number of patients within the study), stenosis was identified without hemodynamically significant damage to the major vessels of the head and the neck (stenosis of 0–49%), in 85 patients (14.0%) stenosis was between 50–69%, and the group of patients with stenosis damage of 70% and above included 75 people (12.4%).

The pathogenic subtype of the ischemic stroke was identified using the TOAST criteria, Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (1993): atherothrombotic, cardioembolic, lacunar, or of other identified etiology.

At the same time, the patients were divided into three comparative groups: no history of stroke; one stroke; two cases of IS and more (**Table 2**).

The comparison of study groups was performed against the fact of history of first or second IS. In post-stroke patients, the size of the ischemic site was assessed using computed tomography (CT) scans of the brain, manifestation of the neurologic impairment using the NIHSS scale (National Institutes of Health Stroke Scale) and the degree of its restoration, functional outcome of IS (Rankin scale,

Rivermead index). The study did not include patients with hemorrhagic stroke and patients with adverse outcome of disease.

All patients were examined by a neurologist and underwent computed tomography (CT) of the brain with contrast enhancement or CT angiography as indicated. Other examinations included ultrasonic dopplerography of the brachiocephalic arteries (BCA USDG), duplex ultrasonic scanning (DUSS) of the vessels of the head and the neck combined with color flow mapping (CFM). If necessary, other studies, analyzes and consultations with relevant specialists were carried out. Patients with stroke received therapy in accordance with the standards of medical care for this disease, and a set of rehabilitation measures was also carried out as part of the first stage of rehabilitation.

The statistical analysis was performed using the SPSS Statistics software suite, Ver. 27. Both parametric and nonparametric statistical methods were used to analyze the data in the study. The parametric methods included a t-test and regression analysis. Nonparametric methods were used to analyze data that did not meet the requirements of normality of distribution or homogeneity of variances and included the Mann-Whitney test and Wilcoxon's test. The assessment of the distribution type was performed using the Shapiro-Wilk test and Kolmogorov-Smirnov test.

The study used logistic regression analysis to assess the relationship between the dependent variable (presence of primary or recurrent stroke) and a set of predictors, which were a set of clinical and instrumental data. Logistic regression was used to estimate the probability of the occurrence of primary or recurrent IS when changing the values of the predictors. The critical level of significance when testing statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

RESULTS

Analysis of individual risk factors is not a sufficiently objective method for analyzing the risk of CVA in a patient, since a combination of them is observed, as a rule. From a practical point of view, the most promising thing is to study a set of clinical and instrumental indicators that correspond to the risk of developing a primary or recurrent stroke, which is a reflection of the effectiveness of primary / secondary prevention and requires special attention. The use of models considering a complex of clinical and instrumental parameters allows for a personalized approach towards assessment of their dynamics in the course of primary and secondary prevention.

Regression analysis of a complex of clinical and instrumental parameters of a group of patients without a history of stroke

Age	0–49%		50–69%		≥ 70%		Total	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
below 50	37	8,3	1	1,2	1	1,3	39	6,4
50–59 y.o.	86	19,3	17	20,0	15	20,0	118	19,5
60–69 y.o.	142	31,8	19	22,4	35	46,7	196	32,4
70–79 y.o.	123	27,6	28	32,9	14	18,7	165	27,2
80 and above	58	13,0	20	23,5	10	13,3	88	14,5
TOTAL	446	100,0	85	100,0	75	100,0	606	100,0

Table 1. Distribution of patients depending on the carotid stenosis severity

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от степени выраженности каротидного стеноза

Patient group	Carotid stenosis of 0–49% (n, %)	Carotid stenosis of 50–69% (n, %)	Carotid stenosis of ≥ 70% (n, %)
No stroke history	223 (36,8%)	10 (1,6%)	3 (0,5%)
First stroke	134 (22,1%)	47 (7,8%)	20 (3,3%)
Second stroke	89 (14,7%)	28 (4,6%)	52 (8,6%)
TOTAL	446 (73,6%)	85 (14,0%)	75 (12,4%)

Note: n – total number; % – relative number from the total number of patients within the study.

Table 2. Distribution of patients into study groups

Таблица 2. Распределение пациентов по группам сравнения

Variable	Coefficient (β)	Standard error	p-value	Odds ratio
Constant term	-0,537	0,079	-	-
Third-degree CHF	21,740	0,301	0,049	1,876
Stenosis on opposite side 50–69%	0,624	0,306	0,041	1,867

Table 3. Predictor values in the equation of clinical and instrumental indicators of groups of patients without a history of ischemic stroke and having a history of ischemic stroke in the carotid territory

Таблица 3. Показатели предикторов уравнения клинических и инструментальных показателей групп пациентов без ишемического инсульта в анамнезе и с перенесенным ишемическим инсультом в каротидном бассейне

and with a history of stroke demonstrated the participation of a small number of regressors in the formation of the regression model (**Table 3**).

The equation describing the probability of classification of clinical and instrumental indicators as matching the risk of development of the first stroke is as follows:

$$y = -0,537 + 21,740 \cdot (3\text{-degree CHF}) + 0,624 \cdot (\text{Stenosis on opposite side } 50\text{--}69\%)$$

The presence of significant concomitant diseases is a separate risk factor for the development of IS, but their presence aggravates the risks of stroke in patients with stenosis of 50–69%. Thus, the presence of hemodynamically significant carotid stenosis in the presence of a pronounced comorbid condition in the form of grade 3 CHF can be considered as an indication for its surgical treatment, since the risks of developing IS increase by 1.8 times. It is known that asymptomatic stenosis of 60% is accompanied by a probability of stroke within 5 years in only 11% of cases [23].

The quality of the proposed model can be characterized by the following indicators: -2Log-likelihood, Cox and Snell R Square and Nigelkerk R Square, the values of which were 966.893; 0.016 and 0.022, respectively.

Studied group	Without history of IS	With history of IS	Correct indications
Without history of ischemic stroke	433	22	95,2
With history of ischemic stroke	253	28	10,0

Table 4. Classification of clinical and instrumental parameters of patients without a history of ischemic stroke and having a history of ischemic stroke in the carotid territory

Таблица 4. Таблица классификации показателей клинических и инструментальных показателей пациентов из групп без ишемического инсульта в анамнезе и с перенесенным ишемическим инсультом в каротидном бассейне

Area	Standard error	Asymptotic significance	Asymptotic 95% confidence interval	
			Lower threshold	Upper threshold
0,526	0,022	0,236	0,483	0,569

Table 5. The ROC curve area values when comparing clinical and instrumental indicators of patients without a history of ischemic stroke and having a history of ischemic stroke in the carotid territory

Таблица 5. Показатели площади под ROC-кривой при сравнении клинических и инструментальных показателей пациентов без ишемического инсульта в анамнезе и с перенесенным ишемическим инсультом в каротидном бассейне

Despite the completeness of the model, one cannot assert its high quality with respect to its specificity (**Table 4**). According to the general summary, the percentage of correctly identified states is only 62.6%.

Table 5 shows the parameters of the ROC-curve of the formed model (**Fig. 1**). It is to be noted that the model is not sufficiently reliable for use in clinical practice. Not all risk factors of stroke development are considered when building the module. This is indeed supported by the volume of data that was involved in the analysis. Thus, clinical and instrumental data were limited to the results of vascular ultrasound, CT scan of the brain, and the presence of concomitant diseases of the cardiovascular system.

The next stage of the analysis was the study of factors influencing the occurrence of recurrent stroke, which can be interpreted as insufficient effectiveness of secondary prevention of ischemic stroke.

The major predictors involved in the increase of the risk of development of second stroke are shown in **Table 6**.

The equation describing the probability of development of second stroke based on the analyzed complex of clinical and instrumental data is as follows:

$$y = -20,0 - 0,366 \cdot (\text{Rankin2}) - 3,564 \cdot (\text{Ht higher than } 181 \text{ mmHg}) - 6,306 \cdot (\text{Stenosis on the focal side over } 70\%) - 5,700 \cdot (\text{Stenosis on the opposite side over } 70\%)$$

The quality of the proposed model may be characterized with the following indicators: -2Log-likelihood, Cox and Snell R Square and Nigelkerk R Square, the values of which were 28.037; 0.595 and 0.975, respectively.

The performance indicators of the model are shown in **Table 7**. The model is characterized with a rather good sensitivity and specificity of classification of a complex

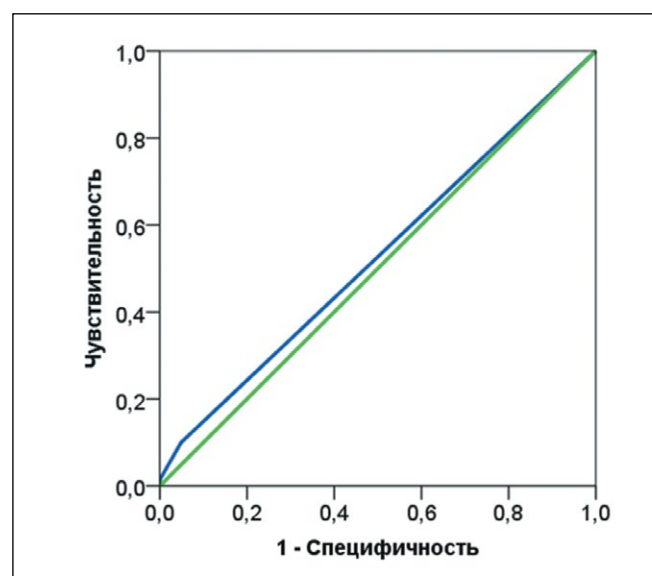


Figure 1. The ROC curve for the differences between the group of patients without a history of ischemic stroke and having a history of ischemic stroke in the carotid territory.

Рисунок 1. ROC-кривая, отражающая различия между группой пациентов без ишемического инсульта в анамнезе и с перенесенным ишемическим инсультом в каротидном бассейне.

Variable	Coefficient (β)	Standard error	p-value	Odds ratio
Constant term	-20,000	1478,916	-	-
Rankin2	-0,366	0,196	0,042	0,693
HT above 181 mmHg	-3,564	1,685	0,034	0,028
Stenosis on the side of the site over 70%	-6,306	1,514	0,000	0,002
Stenosis on the opposite side over 70%	-5,700	1,661	0,001	0,003

Table 6. Predictors values in the equation of clinical and instrumental parameters of patients with primary and recurrent ischemic stroke in the carotid territory

Таблица 6. Показатели предикторов уравнения клинических и инструментальных показателей пациентов с первичным и повторным ишемическим инсультом в каротидном бассейне

of parameters. The total percentage of correctly classified conditions was 99.3%.

Table 8 shows the indicators of the ROC-curve of the formed model, and its graphical representation is shown on the graph (**Fig. 2**).

It was revealed that patients with carotid stenosis of more than 70% after stroke have a high risk of developing a recurrent stroke. Thus, correction of changes in the vessels of the carotid territory should be considered as an important aspect of secondary prevention of IS.

Taking into account the critical role of the preventive approach in the management of neurological patients and the global medical and social significance of acute vascular pathology of the brain, continuous improvement of existing diagnostic and rehabilitation approaches is necessary [26, 27], as well as complex stratification of risks [28] in the development of the stroke [29, 30]. The introduction of

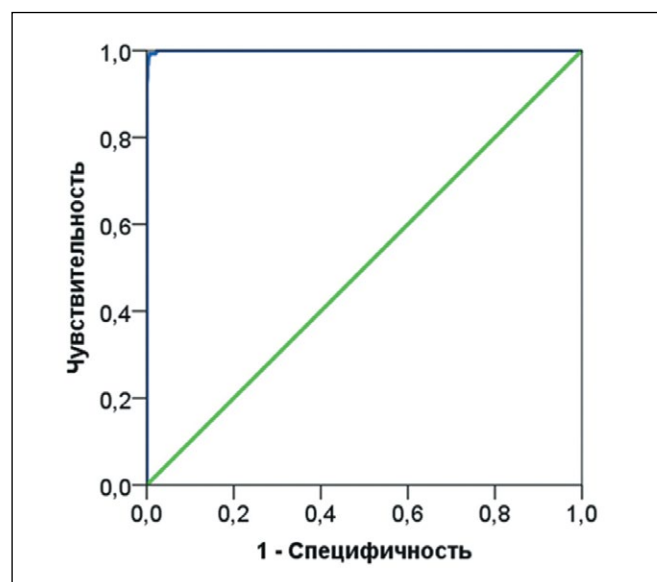


Figure 2. The ROC curve showing the differences between the group of patients with primary and recurrent ischemic stroke in the carotid territory.

Рисунок 2. ROC-кривая, отражающая различия между группой пациентов с первичным и повторным ишемическим инсультом в каротидном бассейне.

Study group	First stroke	Second stroke	Correct indications
First stroke	602	257	99,7
Second stroke	365	129	97,7

Table 7. Classification of clinical and instrumental parameters of patients with primary and recurrent ischemic stroke in the carotid territory

Таблица 7. Таблица классификации показателей клинических и инструментальных показателей пациентов с первичным и повторным ишемическим инсультом в каротидном бассейне

Area	Standard error	Asymptotic significance	Asymptotic 95% confidence interval	
			Lower threshold	Upper threshold
1,000	0,000	0,000	0,999	1,000

Table 8. The ROC curve area values when comparing clinical and instrumental indicators of patients with primary and recurrent ischemic stroke in the carotid territory

Таблица 8. Показатели площади под ROC-кривой при сравнении показателей клинических и инструментальных показателей пациентов с первичным и повторным ишемическим инсультом в каротидном бассейне

methods for modeling the pathological process, including the use of regression analysis, provides prediction of the risk of stroke, and makes it possible to develop new approaches to effective prevention of patients with a combination of comorbidities [31, 32].

DISCUSSION

Carotid artery stenosis of varying severity as a comorbid condition and a serious medical problem is characterized by positive correlations with the age of patients and high cardiovascular risk and depends on a number of other factors, including, for example, smoking status, hyperlipidemia, and male gender. Therapy of carotid artery stenosis may include conservative medical and surgical methods, the most accessible of which are carotid endarterectomy [33] and carotid artery stenting [34]. Despite the fact that any of the therapeutic approaches is aimed at reducing the risk of cerebral ischemia and is an important aspect of primary and/or secondary prevention of IS, the decision on the tactics of surgical / endovascular intervention or the optimal choice in favor of conservative medical treatment remains controversial and difficult in many cases. Moreover, the level of restoration of neurological deficiency in the early post-stroke period, and, respectively, the rehabilitation potential directly depends on the severity of atherosclerotic changes of the major vessels of the neck and the head [35]. Therefore, a personalized approach to the evaluation of exceptional features of the clinical and demographical status of the patient, determination of the main and dependent risk factors and, in particular, the degree of influence of carotid stenosis on the course and prognosis of IS [36] will definitely improve the treatment outcomes, optimize care [37] and, in the future, reduce the probability of onset of cerebrovascular accidents [38].

CONCLUSIONS

The study found that hemodynamically significant stenotic lesions of the great vessels of the head and neck, with carotid stenosis values of 50-69%, significantly increase the risk of developing ischemic stroke (IS) when combined with cardiovascular system pathology. As a secondary prevention

measure, it is crucial to focus on the degree of carotid stenosis. Mathematical models indicate that a stenotic lesion exceeding 70% significantly increases the likelihood of recurrent ischemic stroke (IS). Additionally, poor recovery from an initial stroke, as measured by the Rankin Scale, is a significant predictor of recurrent stroke.

Thus, carotid stenosis independently serves as a risk factor for the development of acute cerebrovascular accidents (CVA),

a finding corroborated by several clinical studies. Studying the impact of a combination of factors on the likelihood of primary and recurrent ischemic stroke, manifesting against the backdrop of carotid stenosis, allows for a reduction in the risk of subsequent vascular events. It also facilitates a personalized approach to treatment strategy selection and helps determine the optimal timing for preparing patients for surgical interventions. ■

ADDITIONAL INFORMATION	ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Ethical expertise. Protocol No. 202 of the SamSMU Bioethics Committee meeting dated 09.10.2019.	Этическая экспертиза. Протокол №202 заседания комитета по биоэтике при СамГМУ от 09.10.2019.
Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.	Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.
Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.	Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.
Contribution of individual authors. I.E. Poverenova – developed the study idea. A.S. Tkachenko – developed the study idea, wrote the first draft of the manuscript. A.V. Zakharov – provided data analysis. I.V. Shirolapov, T.V. Romanova – wrote the first draft of the manuscript. S.A. Ananyeva, M.S. Sergeeva – provided detailed manuscript editing and revision. N.P. Romanchuk – wrote the first draft of the manuscript, provided data analysis. A. Khan – visualized the study results and conclusions. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.	Участие авторов. И.Е. Повереннова – идея статьи. А.С. Ткаченко – идея статьи, написание текста. А.В. Захаров – анализ данных. И.В. Шиrolapov, Т.В. Романова – написание текста статьи. С.А. Ананьева, М.С. Сергеева – редактирование и коррективировка ошибок. Н.П. Романчук – написание текста статьи, анализ данных. А. Хан – презентация результатов и выводов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. The problem of stroke in the Russian Federation: time for active joint actions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2007;107(8):4-10. (In Russ.). [Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2007;107(8):4-10].
- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*. 2007;115(20):e478-534. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181486>
- Korczak A, Schindler A, Sepp D, et al. Complicated Carotid Artery Plaques and Risk of Recurrent Ischemic Stroke or TIA. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(22):2189-2199. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.376>
- Suslina ZA, Varakin YuYa. *Clinical guidelines for early diagnosis, treatment and prevention of vascular diseases of the brain*. М., 2017. (In Russ.). [Суслина З.А., Варакин Ю.Я. *Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга*. М., 2017].
- Van Dam-Nolen DHK, Truijman MTB, van der Kolk AG, et al. Carotid Plaque Characteristics Predict Recurrent Ischemic Stroke and TIA: The PARISK (Plaque At RISK) Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(10):1715-1726. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.04.003>
- Fassbender K, Lesmeister M, Merzou F. Prehospital stroke management and mobile stroke units. *Curr Opin Neurol*. 2023;36(2):140-146. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001150>
- Kandyba DV. Stroke. *Russian Family Doctor*. 2016;20(3):5-15. (In Russ.). [Кандыба Д.В. Инсульт. *Российский семейный врач*. 2016;20(3):5-15]. <https://doi.org/10.17816/RFD201635-15>
- Skvortsova VI, Shamalov NA. Modern approaches to the management of patients with stenosis of the carotid arteries. *Consilium medicum*. 2009;8:11-14. (In Russ.). [Скворцова В.И., Шамалов Н.А. Современные подходы к ведению больных со стенозами сонных артерий. *Consilium medicum*. 2009;8:11-14].
- Suslina ZA, Piradov MA, Domashenko MA. Stroke: the review of the problem (15 years after). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(11):5-13. (In Russ.). [Суслина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(11):5-13].
- Repina LA, Romanova TV, Poverennova IE, Murtazina AKh. A prognostic model for ischemic stroke outcome. *Science and Innovations in Medicine*. 2023;8(3):181-188. (In Russ.). [Репина Л.А., Романова Т.В., Повереннова И.Е., Муртазина А.Х. Прогностическая модель исхода ишемического инсульта. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(3):181-188]. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2023-8-3-181-188>
- Barber PA. Magnetic resonance imaging of ischemia viability thresholds and the neurovascular unit. *Sensors (Basel)*. 2013;13(6):6981-7003. <https://doi.org/10.3390/s130606981>
- Markus HS. The global burden of stroke. *Int J Stroke*. 2023;18(6):632-633. <https://doi.org/10.1177/17474930231181677>
- Levin OS, Bril EV. Primary and secondary prevention and counseling. *Modern therapy in psychiatry and neurology*. 2016;1:4-7. (In Russ.). [Левин О.С., Бриль Е.В. Первичная и вторичная профилактика и консультирование. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2016;1:4-7].
- Chang RW, Tucker LY, Rothenberg KA, et al. Incidence of Ischemic Stroke in Patients With Asymptomatic Severe Carotid Stenosis Without

- Surgical Intervention. *JAMA*. 2022;327(20):1974-1982. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4835>
15. Micheel A, Konietschke F, Hinterseher I, et al. Perioperative risk prediction using the POSSUM and V-POSSUM models in symptomatic carotid stenosis. *Vasa*. 2022;51(3):150-157. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000997>
16. Lelyuk VG, Lelyuk SE. Ultrasound angiology. М., 2007:179-210. (In Russ.). [Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М., 2007:179-210].
17. Medvedkova EY, Berdalin AB, Orlova EV, Lelyuk VG. Microembolic Signals in Arteries of the Base of the Brain after Ischemic Stroke. *Bull Exp Biol Med*. 2022;173(2):193-198. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05517-z>
18. Pokrovsky AV, Beloyartsev DF, Timina IE, et al. Clinical manifestations and diagnosis of pathological deformation of the internal carotid artery. *Angiology and vascular surgery*. 2011;17(3):7-18. (In Russ.). [Покровский А.В., Белоярцев Д.Ф., Тимина И.Е., и др. Клинические проявления и диагностика патологической деформации внутренней сонной артерии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011;17(3):7-18].
19. Yaghi S, Albin C, Chaturvedi S, Savitz SI. Roundtable of Academia and Industry for Stroke Prevention: Prevention and Treatment of Large-Vessel Disease. *Stroke*. 2024;55(1):226-235. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.043910>
20. Lineback CM, Stamm B, Sorond F, Caprio FZ. Carotid disease, cognition, and aging: time to redefine asymptomatic disease? *Geroscience*. 2023;45(2):719-725. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00688-z>
21. Messas E, Goudot G, Halliday A, et al. Management of carotid stenosis for primary and secondary prevention of stroke: state-of-the-art 2020: a critical review. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl M):M35-M42. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa162>
22. Abbott AL. Extra-Cranial Carotid Artery Stenosis: An Objective Analysis of the Available Evidence. *Front Neurol*. 2022;13:739999. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.739999>
23. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet*. 2003;362(9391):1211-1224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14544-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14544-8)
24. Puig N, Solé A, Aguilera-Simon A, et al. Novel Therapeutic Approaches to Prevent Atherothrombotic Ischemic Stroke in Patients with Carotid Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14325. <https://doi.org/10.3390/ijms241814325>
25. Pospelova ML, Zaitsev DE, Lepekina AS, et al. Asymptomatic carotid stenosis. Problem status and prospective directions for ischemic stroke prediction. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3):332-338. (In Russ.). [Поспелова М.Л., Зайцев Д.Е., Лепехина А.С., и др. Асимптомные каротидные стенозы. Состояние проблемы и перспективные направления прогнозирования ишемического инсульта. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):332-338]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16080>
26. Pyatin VF, Shirolapov IV, Nikitim OL. Vibrational physical exercises as the rehabilitation in gerontology. *Advances in Gerontology*. 2009;22(2):337-342. (In Russ.). [Пятин В.Ф., Шиrolapov И.В., Никитин О.Л. Реабилитационные возможности вибрационной физической нагрузки в геронтологии. *Успехи геронтологии*. 2009;22(2):337-342].
27. Zakharov AV, Bulanov VA, Khivintseva EV, et al. Stroke Affected Lower Limbs Rehabilitation Combining Virtual Reality With Tactile Feedback. *Front Robot AI*. 2020;7:81. <https://doi.org/10.3389/frobt.2020.00081>
28. Alawieh A, Zhao J, Feng W. Factors affecting post-stroke motor recovery: Implications on neurotherapy after brain injury. *Behav Brain Res*. 2018;340:94-101. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.08.029>
29. Malik AN, Tariq H, Afridi A, Rathore FA. Technological advancements in stroke rehabilitation. *J Pak Med Assoc*. 2022;72(8):1672-1674. <https://doi.org/10.47391/JPKMA.22-90>
30. Pyatin VF, Kolsanov AV, Shirolapov IV. Recent Medical Techniques for Peripheral Nerve Repair: Clinico-Physiological Advantages of Artificial Nerve Guidance Conduits. *Advances in Gerontology*. 2017;7(2):148-154. <https://doi.org/10.1134/S2079057017020126>
31. Arasu R, Arasu A, Muller J. Carotid artery stenosis: An approach to its diagnosis and management. *Aust J Gen Pract*. 2021;50(11):821-825. <https://doi.org/10.31128/AJGP-10-20-5664>
32. Volkens EJ, Algra A, Kappelle LJ, et al. Prediction Models for Clinical Outcome After a Carotid Revascularization Procedure. *Stroke*. 2018;49(8):1880-1885. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020486>
33. Mohd AB, Alabdallat Y, Mohd OB, et al. Medical and Surgical Management of Symptomatic and Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2023;15(8):e43263. <https://doi.org/10.7759/cureus.43263>
34. Rosário M, Fonseca AC. Update on Biomarkers Associated with Large-Artery Atherosclerosis Stroke. *Biomolecules*. 2023;13(8):1251. <https://doi.org/10.3390/biom13081251>
35. Piegza M, Więckiewicz G, Wierzbza D, Piegza J. Cognitive Functions in Patients after Carotid Artery Revascularization-A Narrative Review. *Brain Sci*. 2021;11(10):1307. <https://doi.org/10.3390/brainsci11101307>
36. Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):193-202. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30484-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30484-1)
37. Nies KPH, Smits LJM, Kassem M, et al. Emerging Role of Carotid MRI for Personalized Ischemic Stroke Risk Prediction in Patients With Carotid Artery Stenosis. *Front Neurol*. 2021;12:718438. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.718438>
38. Bir SC, Kelley RE. Carotid atherosclerotic disease: A systematic review of pathogenesis and management. *Brain Circ*. 2022;8(3):127-136. https://doi.org/10.4103/bc.bc_36_22

Оригинальное исследование | Original study article
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM397242>

 This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Алгоритм проведения вторичной профилактики болезней почек и мочевыводящих путей в амбулаторно-поликлинических учреждениях

А.В. Шулаев, О.Р. Радченко, Ю.А. Кнни

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Аннотация

Цель – оценка эффективности алгоритма действий медицинского персонала амбулаторно-поликлинического учреждения при проведении вторичной профилактики болезней почек и мочевыводящих путей.

Материал и методы. Для оценки эффективности предложенного алгоритма было проведено анкетирование врачей амбулаторно-поликлинических учреждений со стажем работы более 10 лет по специально разработанному опроснику (оценка от 1 до 10 баллов). Для оценки согласованности мнений врачей рассчитывали коэффициент конкордации; высокая степень согласованности мнений врачей при оценке основных показателей считали при значении коэффициента Кендала $W > 0,7$. Для оценки значимости полученного коэффициента конкордации был рассчитан критерий χ^2 при уровне значимости $\alpha \leq 0,05$.

Результаты. Данный алгоритм может быть использован как альтернатива санаторно-курортному лечению для профилактики обострений болезней мочевыделительной системы.

Выводы. Медико-организационные мероприятия по вторичной профилактике обострений болезней почек и мочевыводящих путей, представленные в алгоритме, позволяют добиться улучшения общего самочувствия у пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении. Алгоритм получил положительную оценку врачей амбулаторно-поликлинических учреждений.

Ключевые слова: алгоритм вторичной профилактики; болезни мочевыделительной системы

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Шулаев А.В., Радченко О.Р., Кнни Ю.А. Алгоритм проведения вторичной профилактики болезней почек и мочевыводящих путей в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Наука и инновации в медицине. 2024;9(2):131-137. <https://doi.org/10.35693/SIM397242>

Сведения об авторах

Шулаев А.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены. <https://orcid.org/0000-0002-2073-2538> E-mail: alexs_shu@mail.ru

Радченко О.Р. – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общей гигиены; профессор кафедры профилактической медицины и экологии человека ФПК и ГПС. <https://orcid.org/0000-0002-0616-2620> E-mail: radch.olga@gmail.com

Кнни Ю.А. – ассистент кафедры общей гигиены.

<https://orcid.org/0000-0002-5467-7100>

E-mail: happyknni@yandex.ru

Автор для переписки:

Радченко Ольга Рафаиловна

Адрес: Казанский государственный медицинский университет, ул. Бутлерова, 49, г. Казань, Россия, 420012.

E-mail: radch.olga@gmail.com

Получено: 06.05.2023

Одобрено: 03.07.2023

Опубликовано: 08.01.2024

An algorithm for secondary prevention of kidney and urinary tract diseases in outpatient clinics

Aleksei V. Shulaev, Olga R. Radchenko, Yurii A. Knni

Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Abstract

Aim – to evaluate the effectiveness of an algorithm of the medical staff actions during the secondary prevention of kidney and urinary tract diseases in an outpatient polyclinic.

Material and methods. To assess the effectiveness of the proposed algorithm, we conducted a survey among outpatient clinic doctors with job-experience longer than 10 years using a specially developed questionnaire (score from 1 to 10). To assess the consistency of doctors' opinions, the Kendall's Concordance Coefficient (W) was calculated. $W > 0.7$ was considered as a high degree of agreement between doctors' opinions. To

assess the significance of the obtained concordance coefficient, the χ^2 criterion was calculated at a significance level of $\alpha \leq 0.05$.

Results. Our analysis of the doctors' answers revealed that the proposed algorithm can be used as an alternative to sanatorium treatment for the prevention of exacerbations of urinary system diseases.

Conclusion. The medical and organizational measures for the secondary prevention of exacerbations of urinary system diseases, embodied in the algorithm, allow for improving general well-being in patients under dispensary observation. The algorithm was positively assessed by doctors of outpatient clinics.

Keywords: secondary prevention algorithm; diseases of the urinary system.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Shulaev AV, Radchenko OR, Knni YuA. An algorithm for secondary prevention of kidney and urinary tract diseases in outpatient clinics. Science and Innovations in Medicine. 2024;9(2):131-137. <https://doi.org/10.35693/SIM397242>

Information about authors

Aleksei V. Shulaev – PhD, Professor, Head of the Department of General Hygiene. <https://orcid.org/0000-0002-2073-2538> E-mail: alexs_shu@mail.ru

Olga R. Radchenko – PhD, Professor, Department of General Hygiene, Department of Preventive Medicine and Human Ecology. <https://orcid.org/0000-0002-0616-2620> E-mail: radch.olga@gmail.com

Yurii A. Knni – assistant of Department of General Hygiene.

<https://orcid.org/0000-0002-5467-7100> E-mail: happyknni@yandex.ru

Corresponding Author

Olga R. Radchenko

Address: Kazan State Medical University, 49 Butlerov st., Kazan, Russia, 420012.

E-mail: radch.olga@gmail.com

Received: 06.05.2023

Accepted: 03.07.2023

Published: 08.01.2024

■ ВВЕДЕНИЕ

Стратегической целью масштабной модернизации отечественного здравоохранения является повышение качества и доступности медицинской помощи [1–5]. Для этого необходимы не только современные диагностические процедуры, лечение и реабилитация, но и эффективные методы вторичной профилактики. Так, согласно исследованиям, у пациентов, страдающих уролитиазом, частота рецидивов в течение первого года достигает 23%, а в течение 5–10 лет после манифестации заболевания – 50% [6, 7].

Совершенствованию методов вторичной профилактики посвящено множество работ [8–12]. При этом большинство авторов отмечает ряд препятствий в проведении диспансерного наблюдения за пациентами с болезнями мочевыделительной системы. Это и дефицит кадров в амбулаторно-поликлиническом звене [9, 13–20], и нежелание пациентов (особенно трудоспособного возраста) приходить в поликлинику на медицинский осмотр вне обострения, и нехватка у медицинского персонала времени для своевременного оповещения пациента о необходимости прийти для обследования, а также трудности (по мнению пациентов) при записи для проведения диагностического обследования и длительность прохождения всех необходимых диагностических исследований [9, 11, 15].

В сложившихся условиях приоритетом в организации оказания медицинской помощи для российского здравоохранения должен стать, по мнению исследователей, профилактический подход «Медицина 4П» [18]. Авторы предлагают использовать программные средства для дистанционного контроля состояния здоровья и телемедицинские технологии при оказании урологической медицинской помощи пациентам [21–23].

Совершенствование методов и тактики лечения пациентов с заболеваниями мочевыделительной системы, внедрение высокотехнологичных, малоинвазивных методов лечения привели к тому, что выживаемость пациентов перестала быть единственной целью лечения и важным аспектом медицинской деятельности стало сохранение качества жизни пациентов [14, 24, 25].

При этом как зарубежными, так и отечественными специалистами отмечается, что важную роль в системе реабилитации диспансерных больных и профилактики осложнений в урологической практике играет терапия с применением бальнеологических лечебных факторов в санаторно-курортных условиях. Достигается стойкая и длительная ремиссия: минеральные воды «вымывают» и бактериального агента, и продукты его жизнедеятельности, а также мелкие камни и кристаллы солей из мочевыводящей системы, создавая условия для выздоровления [2, 26–28].

Однако наше ранее исследование, посвященное изучению уровня востребованности услуг, предоставляемых региональными санаторно-курортными организациями, а также оценке их ресурсной базы и возможности реализации программ по вторичной профилактике, показало, что пациенты трудоспособного возраста на сегодняшний день не обладают достаточными возможностями для ежегодного прохождения реабилитации в санаторных условиях [29]. Поэтому впоследствии мы провели открытое одноцентровое проспективное с группой контроля исследование возможности применения минеральной воды для профилактики обострений болезней почек и мочевыводящих путей с дистанционным контролем состояния здоровья и самочувствия пациентов медицинским

персоналом на базе ГАУЗ «Городская поликлиника №18» г. Казани. Немедикаментозное лечение включало в себя: назначение всем пациентам специальной диеты, физической активности (предписывался минимальный двигательный режим не менее 5 тыс. шагов в день) и питьевой режим (основная – 5–6-кратный прием минеральной воды из расчета 4 мл/кг в течение 28–32 дней; контрольная группа – питьевой режим без особенностей). Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (протокол №6 от 25 июня 2019 года) и показало эффективность применения подобного способа профилактического вмешательства. Основная часть данного клинического исследования была опубликована нами ранее [30].

■ ЦЕЛЬ

Оценка эффективности алгоритма действий медицинского персонала амбулаторно-поликлинического учреждения при проведении вторичной профилактики болезней почек и мочевыводящих путей у трудоспособного населения.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки эффективности предложенного алгоритма вторичной профилактики (**рисунок 1**) было проведено двухэтапное исследование. На первом этапе были подведены итоги анкетирования по русскоязычной версии Висконсинской анкеты WISQOL пациентов, участвующих в организационном эксперименте по приему минеральной воды. Проведен расчет «суммарного индекса» по шкале Ликерта по 4 доменам (социальное влияние, эмоциональное влияние, влияние на здоровье и влияние на жизненную активность), и дана комплексная оценка качества жизни больных (**рисунки 2–5**). На втором этапе было проведено онлайн-анкетирование (<https://goo.su/uhrsv>) врачей, осуществляющих диспансерное наблюдение за пациентами с болезнями почек и мочевыводящих путей. Ответить на вопросы анкеты было предложено участковым врачам-терапевтам, врачам общей практики, врачам-хирургам и врачам-урологам, так как плановая первичная медико-санитарная помощь, включая проведение диспансерного наблюдения, в амбулаторно-поликлинических учреждениях оказывается именно этими специалистами. Кроме паспортной части, в которую вошли вопросы, касающиеся пола, возраста, специальности и стажа работы, в анкету были внесены вопросы, позволяющие получить информацию о количестве диспансерных пациентов, осмотренных за неделю; о частоте обострений болезней мочевыделительной системы, с которыми пациенты обращаются в медицинскую организацию; об имеющемся у врачей опыте по использованию питьевой минеральной воды в реабилитации пациентов и профилактике обострений. Один из вопросов анкеты был открытым (однако возможность ответить на него была только у тех респондентов, кто отметил в предыдущем вопросе, что назначает минеральную воду пациентам), и посвящен тому, какую воду обычно назначает врач для профилактики обострений и рецидивов болезней мочевыделительной системы. Включение данного вопроса было продиктовано необходимостью сбора информации в отношении обоснованности назначения марки минеральной воды для профилактического воздействия. Оставшиеся вопросы были посвящены оценке эффективности предложенного алгоритма – на эти вопросы отвечали только врачи государственного амбулаторно-поликлинического учреждения, со стажем работы более 15 лет, имеющие опыт в

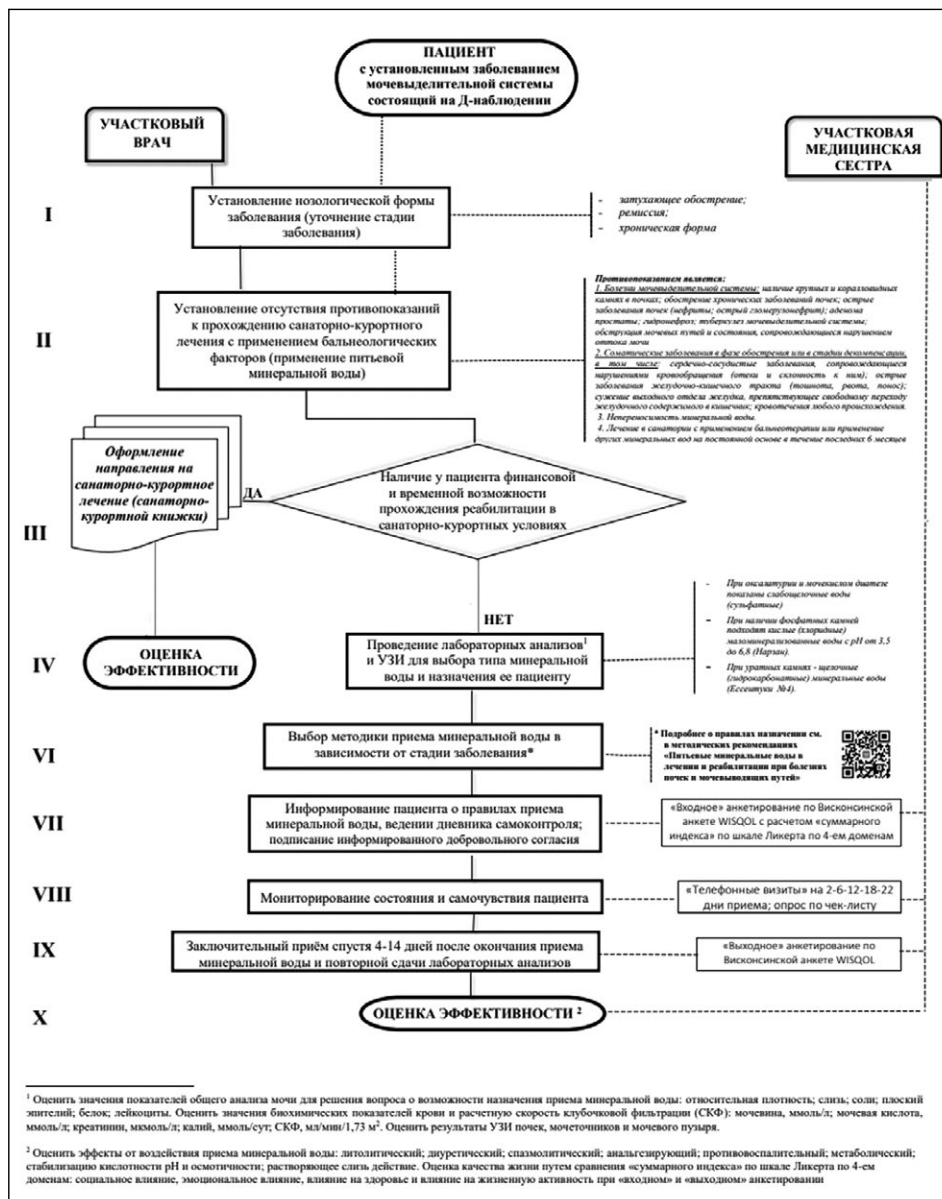


Рисунок 1. Алгоритм действий медицинского персонала при назначении питьевой минеральной воды пациентам трудоспособного возраста как метод вторичной профилактики болезней мочевыделительной системы.

Figure 1. An algorithm for medical personnel when prescribing drinking mineral water to patients of working age as a method of secondary prevention of the urinary system diseases.

ведении пациентов, принимающих питьевую минеральную воду по назначению или рекомендации врача. Таких специалистов оказалось 48 человек (25,14% из 183 специалистов, первоначально принявших участие в опросе).

Статистическая обработка результатов анкетирования проводилась с использованием пакета программ Microsoft Office (Microsoft Excel). Обработка результатов исследования включала применение методов параметрической статистики: для количественных переменных были рассчитаны средние величины и ошибка средней арифметической; достоверность различий считали по критерию Стьюдента ($t > 1,98$; при уровне значимости $p \leq 0,05$). Для оценки согласованности мнений врачей был рассчитан коэффициент конкордации; высокая степень согласованности мнений врачей при оценке основных показателей считали при значении коэффициента Кендала $W > 0,7$. Для

оценки значимости полученного коэффициента конкордации был рассчитан критерий χ^2 при уровне значимости $\alpha \leq 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование оценки эффективности терапии проводили в основной группе пациентов с мочекаменной болезнью, пиелонефритом, уретритом и циститом, принимавших минеральную воду, путем сопоставления и оценки изменений в самочувствии и показателях качества жизни до и после окончания приема минеральной воды, а также в группе контроля.

Суммарный индекс для пациентов с пиелонефритом, оцененный по шкале Ликерта по 4 доменам качества жизни, составил $110,01 \pm 6,86$ балла (из 140 максимально возможных баллов) для основной группы и $109,85 \pm 4,61$ балла в контрольной и не имел статистически достоверной разницы ($t < 1,98$; $p > 0,05$). По данным повторного анкетирования, после окончания приема минеральной воды средние значения по всем показателям качества жизни увеличились в основной группе (**рисунок 2**): социальное влияние (40 максимально возможных баллов) с $31,31 \pm 3,27$ балла до $37,67 \pm 2,52$ балла; эмоциональное влияние (45 максимально возможных баллов): с $37,15 \pm 8,33$ балла

до 43,67±2,31 балла; влияние на здоровье 35,25 (40 максимально возможных баллов): с 30,31±6,14 балла до 39,67±4,58 балла; влияние на жизненную активность (15 максимально возможных баллов): с 11,23±4,46 балла до 14,2±0,64 балла, тогда как в группе контроля значения по шкалам остались фактически на прежнем уровне.

При оценке качества жизни пациентов с мочекаменной болезнью были отмечены следующие особенности: более низкие значения по всем шкалам по сравнению с пациентами с пиелонефритом как в основной, так и в контрольной группах. Таким образом, можно утверждать, что субъективно мочекаменная болезнь переносится пациентами тяжелее, т.к. это отражается на всех сферах их жизнедеятельности. Однако полученные результаты повторного анкетирования пациентов основной группы (после завершения приема минеральной воды) показали улучшение самочувствия по шкале «влияние на здоровье» ($12,01 \pm 3,2$ балла, $t=2,13$; $p<0,05$) (**рисунок 3**).

Улучшение самочувствия пациентов с уретритом также подтверждается данными, полученными при оценке качества жизни. Так, у всех наблюдавшихся пациентов (основной и контрольной групп), прошедших анкетирование по опроснику

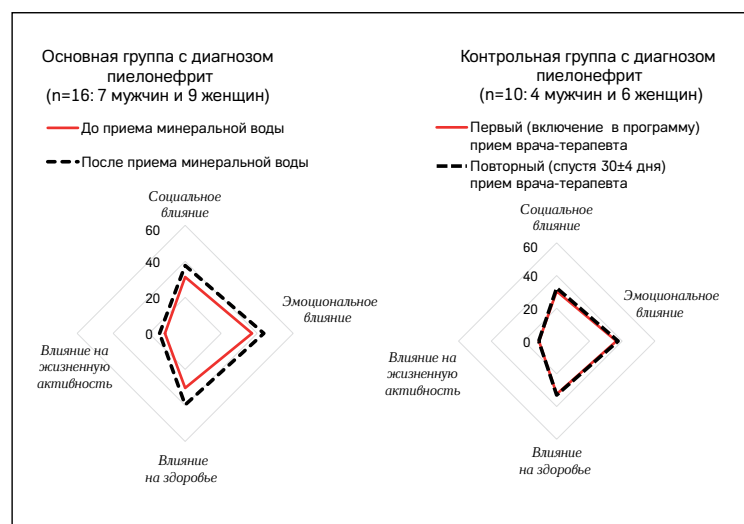


Рисунок 2. Сравнительные показатели качества жизни (по опроснику «Висконсинская анкета») пациентов основной и контрольной групп с диагнозом пиелонефрит до и после приема минеральной воды.

Figure 2. A comparison of life quality indicators (according to Wisconsin Questionnaire) in patients of the main and control groups with a diagnosis of pyelonephritis before and after drinking mineral water.

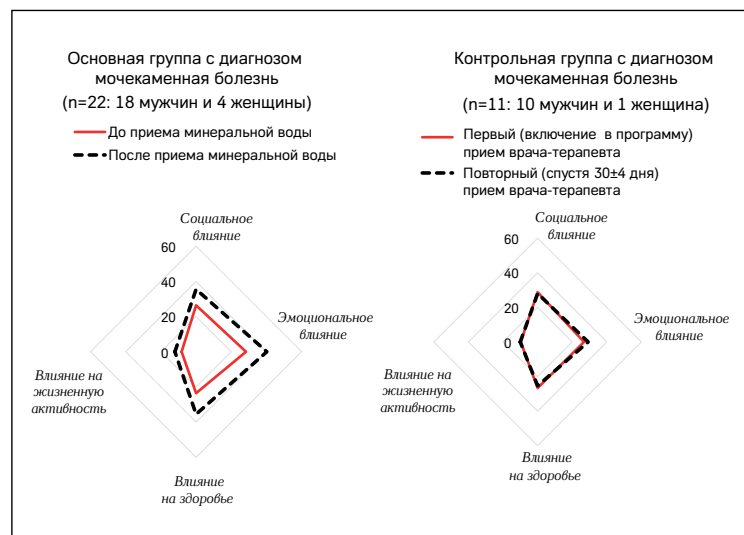


Рисунок 3. Сравнительные показатели качества жизни (по опроснику «Висконсинская анкета») пациентов основной и контрольной групп с диагнозом мочекаменная болезнь до и после приема минеральной воды.

Figure 3. A comparison of life quality indicators (according to Wisconsin Questionnaire) in patients of the main and control groups with a diagnosis of urolithiasis before and after drinking mineral water.

«Висконсинская анкета», при первом посещении отмечалась неудовлетворенность общим состоянием, выраженная в первую очередь влиянием на социальную активность и состояние здоровья. Суммарный индекс, оцененный по шкале Ликерта по 4 доменам, составил $88,83 \pm 30,01$ балла (из 140 максимально возможных баллов) для основной группы и $84,98 \pm 26,4$ балла в контрольной и не имел статистически достоверной разницы ($t < 1,98$; $p \geq 0,05$). По данным повторного анкетирования после окончания приема минеральной воды средние значения по всем показателям качества жизни увеличились в основной группе (рисунок 4): социальное влияние (40 максимально возможных баллов) с $24,69 \pm 9,67$ балла до $32,6 \pm 8,87$ балла; эмоциональное влияние (45 максимально возможных баллов): с $28,96 \pm 10,46$ до $34,1 \pm 12,21$ балла; влияние на здоровье (40 максимально возможных баллов) с $25,01 \pm 7,83$ до $30,8 \pm 8,6$ балла; влияние на

жизненную активность (15 максимально возможных баллов): с $10,17 \pm 3,08$ до $11,84 \pm 2,42$ балла. В группе контроля значения по шкалам остались на прежнем уровне.

У пациентов с циститом достоверного улучшения показателей качества жизни нами выявлено не было (рисунок 5).

На втором этапе исследования нами был разработан, обоснован и апробирован алгоритм действий медицинского персонала амбулаторно-поликлинического учреждения при проведении вторичной профилактики обострений при болезнях почек и мочевыводящих путей, заключающийся в приеме пациентами питьевой минеральной воды в домашних условиях с применением дистанционного мониторинга состояния здоровья и самочувствия пациентов.

На втором этапе исследования в опросе приняли участие 183 специалиста, из них: 156 врачей-терапевтов, 11 врачей общей практики и 14 врачей-хирургов и урологов, оказывающих первичную медико-санитарную помощь в амбулаторно-поликлинических учреждениях г. Казани. По полу опрошенные распределились следующим образом: 86,34% женщин и 13,66% мужчин. Средний стаж работы составил $16,34 \pm 5,67$ года; при этом 18,58% врачей указали, что совмещают работу. Врачи терапевтического профиля ответили, что за неделю работу со стационарной они проводят диспансерный прием 2–3 пациентов, врачи-урологи отметили от 10 до 27 человек с комментариями о том, что многие обращаются в течение года повторно. На опыт наблюдения за пациентами, принимающими минеральную питьевую воду в профилактических целях, указали 82 (44,8%) врача, чей стаж работы в амбулаторно-поликлинических учреждениях составлял более 10 лет. На вопрос о марке назначаемой воды были даны следующие ответы: «Ессентуки», «Нарзан», «Боржоми», реже врачи рекомендовали «Волжанку». 10 врачей остановили свой выбор на воде «Donat Mg».

Данные, полученные при анализе первой части анкеты, позволяют нам утверждать, что врачи, которые практикуют профилактику обострений болезней почек и мочевыделительной системы при помощи назначения питьевого приема минеральной воды, к назначению минеральной воды подходят правильно (в соответствии с рекомендациями к лечебному применению, представленными в приложении А ГОСТ Р «54316-2020. Воды минеральные природные питьевые. Общие технические условия»).

Вторая часть анкеты, включавшая предложенный алгоритм, была доступна только тем респондентам (48 человек), которые являлись врачами амбулаторно-поликлинического звена, со стажем работы более 15 лет и имели опыт в наблюдении за пациентами, принимавшими для профилактики обострений болезней мочевыделительной системы минеральную воду. Врачам предлагалось оценить алгоритм с точки зрения своего клинического опыта, ответив на ряд вопросов. Результаты представлены в таблице 1.

В алгоритм входит: программа консультирования пациента, состоящего на Д-учете (первичный и заключительный прием); дистанционный (удаленный) контроль самочувствия пациента медицинским работником (участковым врачом или



Рисунок 4. Сравнительные показатели качества жизни (по опроснику «Висконсинская анкета») пациентов основной и контрольной групп с диагнозом уретрит до и после приема минеральной воды.

Figure 4. A comparison of life quality indicators (according to Wisconsin Questionnaire) in patients of the main and control groups with a diagnosis of urethritis before and after drinking mineral water.



Рисунок 5. Сравнительные показатели качества жизни (по опроснику «Висконсинская анкета») пациентов основной и контрольной групп с диагнозом цистит до и после приема минеральной воды.

Figure 5. A comparison of life quality indicators (according to Wisconsin Questionnaire) in patients of the main and control groups with a diagnosis of cystitis before and after drinking mineral water.

средним медицинским персоналом – участковой медицинской сестрой) амбулаторно-поликлинической службы; перечень вопросов, необходимых для контроля самочувствия пациента при «телефонных визитах» (представлен отдельно) и частота их проведения; количество и перечень минимально необходимых диагностических манипуляций и осмотров; обоснование перечня показателей для оценки эффективности проведенного профилактического вмешательства.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Группа врачей-специалистов, принимавших участие в опросе, имела достаточный стаж работы в амбулаторно-поликлинических учреждениях и опыт непосредственного проведения диспансерного наблюдения за пациентами с болезнями мочевыделительной системы, что свидетельствует об их возможности оценить эффективность предложенных в алгоритме реабилитационных мероприятий на основании многолетней клинической практики. Необходимо отметить, что врачи поликлиники в целом позитивно оценивают внедрение предлагаемого алгоритма как дополнительного мероприятия при проведении диспансерной работы, отмечая при этом вероятность положительного эффекта для пациентов. В части, касающейся возможности проведения дистанционного мониторинга состояния пациентов, предложенный алгоритм согласуется с проведенным ранее исследованием М.Ю. Просяникова и соавт. (2019), которое было посвящено изучению возможности дистанционного наблюдения за параметрами общего анализа мочи: в исследовании приняли участие 12 пациентов с диагнозом «мочекаменная болезнь, мочекишлый уrolитиаз», находившихся под наблюдением уролога [22]. Исследователи предложили пациентам проведение самостоятельного динамического контроля за показателями мочи (для этого пациентам на 2 месяца выдавали портативный анализатор мочи и было рекомендовано соблюдать pH

Критерий оценки	Средний балл (n=48)	W
Учитывается возможность безопасного ведения профилактического вмешательства (клинический диагноз, наличие сопутствующих заболеваний, состояние пациента на момент обследования с оценкой качества жизни, особенностей приема минеральной воды и изменение самочувствия пациента, фиксация им возникающих осложнений заболевания и результатов проводимой реабилитации)	8,92±1,42	0,814
Существует возможность коррекции плана профилактического вмешательства на любом этапе, реализуется принцип персонализированного подхода к каждому пациенту	9,08±0,84	0,713
Риск применяемых вариантов медицинского профилактического вмешательства, представленного в алгоритме, минимальный	8,71±1,25	0,728
Предложенный алгоритм является оптимальным по соотношению пользы и затраченного времени (средств)	7,23±1,54	0,722
Результатом оказания медицинской профилактической помощи для пациента, представленной в алгоритме, будет достижение длительной ремиссии	5,94±2,89	0,732
Применение предложенного алгоритма может привести к длительному времени ожидания диагностического обследования и излишней нагрузке на лабораторную службу	3,01±0,72	0,741
Оформление медицинской документации (статистическая отчетность) при проведении представленного в алгоритме профилактического вмешательства является сложным и непонятным	3,42±1,67	0,704
Перечень указанных в алгоритме методов диагностики (УЗИ, анализ крови, мочи) до начала оказания медицинского профилактического вмешательства и по завершении не будет оплачиваться ТФОМС	5,61±2,31	0,728
В алгоритме представлены методы с доказанной эффективностью	8,64±0,92	0,754
В предложенном алгоритме существует возможность оценки эффективности лечения в установленные сроки	9,04±0,83	0,808
Я готов(а) поучаствовать в ведении пациентов предложенным в алгоритме способом (в %)	Да	34 (70,83%)
	Не знаю	8 (16,67%)
	Нет	6 (12,5%)

Таблица 1. Оценки врачей амбулаторно-поликлинических учреждений алгоритма вторичной профилактики болезней мочевыделительной системы

Table 1. The algorithm for secondary prevention of urinary system diseases estimated by outpatient clinics doctors

мочи на уровне 6,5–7,0). Результаты эксперимента показали, что полного растворения камней удалось достичь у 10 (83,3%) пациентов. Врач, дистанционно наблюдавший за параметрами общих анализов пациентов, контролировал 11 параметров: уровень pH мочи, количество, содержание лейкоцитов, эритроцитов, нитритов в мочеиспускательном канале, при необходимости связывался с пациентом и корректировал тактику лечения [22]. Также полученные нами результаты согласуются с работой по изучению возможностей вовлечения больных мочекаменной болезнью с помощью инструментов ИТ-медицины в процесс лечения и профилактики рецидивов мочекаменной болезни (модификации образа жизни), которые рассмотрены в исследовании Д.А. Галицкой и соавт. (2021) [23].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены новые данные о возможности применения медико-организационных мероприятий по вторичной профилактике обострений болезней почек и мочевыводящих путей у пациентов в условиях амбулаторно-поликлинических

учреждений. Данные мероприятия могут рассматриваться как «санаторий-замещающие технологии» – комплекс мер, включающих применение альтернативных немедикаментозных методов профилактики (в рассмотренном случае: прием питьевой минеральной воды, соблюдение принципов здорового питания, адекватной двигательной активности, режима и отдыха) лицами, состоящими на диспансерном наблюдении с хроническими формами заболеваний вне фазы обострения в домашних условиях при обязательном медицинском консультировании и дистанционном сопровождении врачом (медицинской сестрой) амбулаторно-поликлинического учреждения.

Доказано, что внедрение модели санаторий-замещающих технологий в организацию оказания медицинской помощи позволяет добиться улучшения общего самочувствия у пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении с заболеваниями «мочекаменная болезнь» и «хронический пиелонефрит». Врачами амбулаторно-поликлинических учреждений, имеющими клинический опыт ведения диспансерных пациентов, предложенный алгоритм был оценен позитивно. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Ю.А. Кнни, О.Р. Радченко – сбор и обработка научного материала, написание текста; О.Р. Радченко, А.В. Шулаев – разработка концепции исследования, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. Yu.A. Knni, O.R. Radchenko – have been responsible for scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript; O.R. Radchenko, A.V. Shulaev – developed the study concept, performed detailed manuscript editing and revision. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pushkar DYU, Kasyan GR, Malkhasyan VA, et al. COVID-19: impact on the urological service of the Russian Federation. *Experimental and Clinical Urology*. 2020;2:13-17. (In Russ.). [Пушкар Д.Ю., Касян Г.Р., Малхасян В.А., и др. COVID-19: влияние на урологическую службу Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020;2:13-17]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-13-17>
2. Glybochko PV, Alyaev YuG. Russian urology in the XXI century. *Urology*. 2015;5:4-9. (In Russ.). [Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Российская урология в XXI веке. *Урология*. 2015;5:4-9].
3. Pushkar DYU, Rasner PI, Kotenko DV, et al. Treatment of patients with lower urinary tract symptoms in Moscow. *Urology*. 2019;3:7-12. (In Russ.). [Пушкар Д.Ю., Раснер П.И., Котенко Д.В., и др. Лечение больных с симптомами нижних мочевыводящих путей в Москве. *Урология*. 2019;3:7-12]. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.3.7-12>
4. Starodubov VI, Kalininskaya AA, Son IM, et al. *Primary health care: mechanisms for improvement*. Vienna, 2016. (In Russ.). [Стародубов В.И., Калининская А.А., Сон И.М., и др. *Первичная медико-санитарная помощь: механизмы совершенствования*. Вена, 2016]. ISBN 978-3-903115-45-3

5. Pushkar DYU, Rasner PI, Aboyan IA, et al. LUTS/BPH – who treats? The results of the epidemiologic study. *Urology*. 2019;1:5-15. (In Russ.). [Пушкар Д.Ю., Раснер П.И., Абоян И.А., и др. СНМП/ДГПЖ – кто лечит? Результаты эпидемиологического исследования. *Урология*. 2019;1:5-15]. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.1.5-15>
6. Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV, et al. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;15(2):10-17. (In Russ.). [Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(2):10-17]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>
7. Payton P, Eter A. Periprocedural Concerns in the Patient with Renal Disease. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 2019;36(1):59-82.
8. Alpeeva TA, Ermakova KL, Shtokolova KV. About the effectiveness of the use of beds and medical personnel in the health care system of the region. *Regional Vestnik*. 2017;1(6):21-23. (In Russ.). [Алпеева Т.А., Ермакова К.Л., Штоколова К.В. О результативности использования коечного фонда и врачебного персонала в системе здравоохранения региона. *Региональный вестник*. 2017;1(6):21-23].

9. Bolotova AV. The system and problems of staffing of health care in the Russian Federation. *Bulletin of Contemporary Studies*. 2018;10.8(25):78-81. (In Russ.). [Болотова А.В. Система и проблемы кадровой обеспеченности здравоохранения РФ. *Вестник современных исследований*. 2018;10.8(25):78-81].
10. Vlasova OV. Bed management as a tool for improving the quality of medical services. *Azimuth of Scientific Research: Economics and Administration*. 2020;9(1):122-125. (In Russ.). [Власова О.В. Управление коечным фондом как инструмент повышения качества медицинских услуг. *Азимут научных исследований: экономика и управление*. 2020;9(1):122-125]. <https://doi.org/10.26140/anie-2020-0901-0029>
11. Gevorkyan AR. Organizing the activities of an outpatient urological service in the difficult epidemiological situation. *Vrach*. 2020;31(11):29-32. (In Russ.). [Геворкян А.Р. Организация деятельности амбулаторной урологической службы в условиях сложной эпидемиологической обстановки. *Врач*. 2020;31(11):29-32]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-05>
12. Endovitsky AA, Lyutsko VV. Dynamics of the incidence of diseases of the genitourinary system in the Russian Federation in 2015-2021. *Current problems of health care and medical statistics*. 2022;4:256-268. (In Russ.). [Ендовицкий А.А., Люцко В.В. Динамика заболеваемости болезнями мочеполовой системы в Российской Федерации в 2015–2021 гг. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;4:256-268]. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-4-256-268>
13. Endovitsky AA, Lyutsko VV. Workforce analysis of urologist in Russian Federation. *Current problems of health care and medical statistics*. 2021;1:592-601. (In Russ.). [Ендовицкий А.А., Люцко В.В. Анализ обеспеченности врачами-урологами в Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;1:592-601]. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2021-00042>
14. Ermakova KL, Shtokolova KV, Gavrilova AV. Analysis of the effectiveness of the use of resources of the medical organization. *Internet Archive Scholar*. 2018;2(27):244-248. (In Russ.). [Ермакова К.Л., Штоколова К.В., Гаврилова А.В. Анализ эффективности использования ресурсов медицинской организации. *Молодежный научный вестник*. 2018;2(27):244-248].
15. Krivykh EA. The main tasks and development prospects of the personnel policy of the healthcare system of the Russian Federation and Khanty-Mansiysk autonomous region – Ugra. *Current problems of health care and medical statistics*. 2020;2:324-332. (In Russ.). [Кривых Е.А. Основные задачи и перспективы развития кадровой политики системы здравоохранения Российской Федерации и Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;2:324-332]. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00049>
16. Kuraeva VM, Menshikova LI, Rugol LV. Regulatory and staffing problems of urological care provided to adults and children in outpatient settings. *Social Aspects of Population Health*. 2021;67(6). (In Russ.). [Кураева В.М., Меньшикова Л.И., Руголь Л.В. Проблемы нормативного и кадрового обеспечения урологической помощи, оказываемой в амбулаторных условиях взрослому и детскому населению. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021;67(6)]. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-6-9>
17. Naygovzina NB, Son IM, Zimina EV. Approaches to assessing the number of health care managers. *Current problems of health care and medical statistics*. 2022;4:537-558. (In Russ.). [Найговзина Н.Б., Сон И.М., Зимина Э.В. Подходы к оценке численности управленческих кадров здравоохранения. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;4:537-558]. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-4-537-558>
18. Apolikhin OI, Katibov MI, Shaderkin IA, Prosyannikov MYu. Principles of “4P Medicine” in the organization of health care in the context of urological diseases. *Experimental and Clinical Urology*. 2017;1:4-9. (In Russ.). [Аполихин О.И., Катибов М.И., Шадеркин И.А., Просьянников М.Ю. Принципы «4Р Медицины 4Р» в организации медицинской помощи на примере урологических заболеваний. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017;1:4-9].
19. Son IM, Menshikova LI, Flegler NA, et al. The role of local governments in solving the problems of providing primary health care personnel. *Healthcare Manager*. 2021;1:54-63. (In Russ.). [Сон И.М., Меньшикова Л.И., Флеглер Н.А., и др. Роль органов местного самоуправления в решении проблем обеспеченности медицинскими кадрами первичного звена здравоохранения. *Менеджер здравоохранения*. 2021;1:54-63]. <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2021-1-54-63>
20. Rugol LV, Son IM, Menshikova LI. Influence of primary care staffing on its performance efficiency. *Social aspects of public health*. 2020;66(3):10. (In Russ.). [Руголь Л.В., Сон И.М., Меньшикова Л.И. Влияние кадрового обеспечения первичной медико-санитарной помощи на эффективность ее деятельности. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020;66(3):10]. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-3-9>
21. Apolikhin OI, Perkhov VI, Shaderkin IA, Vladzimirsky AV. Model of a patient-centered system of urological health care using eHealth technologies. *Experimental and Clinical Urology*. 2018;1:14-19. (In Russ.). [Аполихин О.И., Перхов В.И., Шадеркин И.А., Владимирский А.В. Модель пациент-центрированной системы организации медицинской помощи в урологии с использованием телемедицинских технологий. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;1:14-19].
22. Prosyannikov MYu, Shaderkin IA, Konstantinova OV, et al. Remote monitoring of urinalysis parameters during treatment of patients with uric acid stones by citrate-containing compounds. *Urology*. 2019;3:60-65. (In Russ.). [Просьянников М.Ю., Шадеркин И.А., Константинова О.В., и др. Дистанционный мониторинг показателей общего анализа мочи при лечении цитратными смесями пациентов с мочекаменной болезнью. *Урология*. 2019;3:60-65]. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.3.60-65>
23. Galitskaya DA, Konstantinova OV, Prosyannikov MYu, et al. IT-medical instruments for modification of lifestyle in patients with urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology*. 2021;14(1):78-86. (In Russ.). [Галицкая Д.А., Константинова О.В., Просьянников М.Ю., и др. Инструменты IT-медицины в модификации образа жизни пациентов с мочекаменной болезнью. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021;14(1):78-86]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-78-86>
24. Pushkar DYU, Gvozdev MYu, Tupikina NV. Questionnaires as a tool for assessing the quality of life in urogynecological patients. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(1):23-29. (In Russ.). [Пушкар Д.Ю., Гвоздев М.Ю., Тупкина Н.В. Вопросники как инструмент оценки качества жизни пациентки урогинекологического профиля. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(1):23-29].
25. Spradling K, Ganesan C, Conti S. Medical Treatment and Prevention of Urinary Stone Disease. *Urol Clin North Am*. 2022;49(2):335-344.
26. Neumark AI, Saldan IP, Davydov AV. Use of mineral water in rehabilitation therapy of patients with nephrolithiasis. *Urological Bulletin*. 2018;8(2):18-23. (In Russ.). [Неймарк А.И., Салдан И.П., Давыдов А.В. Использование минеральных вод в реабилитационной терапии больных мочекаменной болезнью. *Урологические ведомости*. 2018;8(2):18-23]. <https://doi.org/10.17816/uroved8218-23>
27. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. *Eur Urol Suppl*. 2019;9(12):802-806.
28. Murabito S, Hallmark BF. Complications of Kidney Disease. *Nursing Clinics of North America*. 2018;53(4):579-588.
29. Knni YuA, Radchenko OR, Urazmanov AR, Balabanova LA. Modern state and development of sanatorium-resort potential of the Republic of Tatarstan. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(4):561-569. (In Russ.). [Кнни Ю.А., Радченко О.Р., Уразманов А.Р., Балабанова Л.А. Современное состояние и развитие санаторно-курортного потенциала Республики Татарстан. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(4):561-569]. <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-561>
30. Radchenko OR, Knni YuA, Arkhipov EV. Evaluation of the natural medical-table hydrocarbonate mineral water application effectiveness in rehabilitation therapy of patients with urolithiasis. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):402-408. (In Russ.). [Радченко О.Р., Кнни Ю.А., Архипов Е.В. Оценка эффективности применения природной лечебно-столовой гидрокарбонатной минеральной воды в реабилитационной терапии пациентов с мочекаменной болезнью. *Казанский медицинский журнал*. 2022;103(3):402-408]. <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-402>

Половая специфика онкологических заболеваний: рак желудка и колоректальный рак

И.Г. Гатауллин¹, Р.М. Динов¹, Б.И. Гатауллин^{1, 2}, Я.А. Эрперт¹

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Казань, Россия)

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (Казань, Россия)

Аннотация

С каждым днем медицина стремится стать более персонализированной, ориентированной непосредственно на пациента. Немалая роль в этом направлении отводится половым особенностям человека, от которых зависит его физиология, патогенез развивающихся в нем заболеваний, а также его реакция на лечение.

Исторически сложилось так, что большинство исследований проводятся на мужских клетках, самцах мышей и мужчинах. Женщин детородного возраста исключали из исследований для их безопасности, считая их клетки идентичными мужским, и в результате медицинские исследования

были сосредоточены только на мужской физиологии. Однако данный подход был в корне неверным, поскольку представители разных полов отличаются по эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и прогрессированию заболеваний, а также реакциям на оказываемое лечение. Знание данных особенностей может помочь врачу-клиницисту в ведении пациентов в своей практике.

Литературный обзор нацелен на изучение особенностей течения у мужчин и женщин рака желудка и колоректального рака.

Ключевые слова: пол, гендер, рак желудка, колоректальный рак.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Гатауллин И.Г., Динов Р.М., Гатауллин Б.И., Эрперт Я.А. Половая специфика онкологических заболеваний: рак желудка и колоректальный рак. Наука и инновации в медицине. 2024;9(2):138-142. <https://doi.org/10.35693/SIM622874>

Сведения об авторах

Гатауллин И.Г. – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины.

<https://orcid.org/0009-0000-8570-5904> E-mail: ilgizg@list.ru

Динов Р.М. – ординатор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины.

<https://orcid.org/0000-0001-5610-4588> E-mail: rishatdinov@mail.ru

Гатауллин Б.И. – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии Института фундаментальной медицины и биологии.

<https://orcid.org/0000-0003-1695-168X> E-mail: bulatg@list.ru

Эрперт Я.А. – ординатор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины.

<https://orcid.org/0009-0007-0937-928X> E-mail: yana.erpert@bk.ru

Автор для переписки

Гатауллин Булат Ильгизович

Адрес: Институт фундаментальной медицины и биологии КФУ, ул. Карла Маркса, 76, г. Казань, Республика Татарстан, Россия, 420012.

E-mail: bulatg@list.ru

Список сокращений

РЖ – рак желудка; КРР – колоректальный рак;

ЗНО – злокачественное образование.

Получено: 30.10.2023

Одобрено: 19.01.2024

Опубликовано: 06.02.2024

Gender-specific aspects of oncological diseases: focus on stomach cancer and colorectal cancer

Ilgiz G. Gataullin¹, Rishat M. Dinov¹, Bulat I. Gataullin^{1, 2}, Yana A. Erpert¹

¹Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

²Kazan (Volga region) Federal University (Kazan, Russia)

Abstract

With each passing day, medicine strives to become more personalized, centered directly on the patient. A significant aspect of this dynamic involves the consideration of patients' gender, which influences their physiology, the pathogenesis of developing diseases, and their response to treatment.

Historically, most research has been conducted on male cells, male mice, and men, with women of childbearing age often excluded from studies for their safety. It was assumed that female cells were identical to male cells, leading medical research to be predominantly focused on male physiology. However,

this approach was fundamentally flawed, as individuals of different sexes differ in terms of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, disease progression, and responses to treatment. Knowledge of these gender-specific characteristics can aid clinicians in their patient management.

This literature review aims to examine the peculiarities of cancer progression in men and women, specifically in the cases of stomach and colorectal cancer.

Keywords: sex, gender, stomach cancer, colorectal cancer.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Gataullin IG, Dinov RM, Gataullin BI, Erpert YA. Gender-specific aspects of oncological diseases: focus on stomach cancer and colorectal cancer. Science and Innovations in Medicine. 2024;9(2):138-142. <https://doi.org/10.35693/SIM622874>

Information about authors

Ilgiz G. Gataullin – PhD, Professor, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine.

<https://orcid.org/0000-0001-5115-6388> E-mail: ilgizg@list.ru

Rishat M. Dinov – oncologist and a Resident of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine.

<https://orcid.org/0000-0001-5610-4588> E-mail: rishatdinov@mail.ru

Bulat I. Gataullin – PhD, Associate professor, Department of Surgery at the Institute of Fundamental Medicine and Biology.

<https://orcid.org/0009-0000-8570-5904> E-mail: bulatg@list.ru

Yana A. Erpert – resident of the Department of Oncology,

Radiology and Palliative Medicine.

<https://orcid.org/0009-0007-0937-928X>

E-mail: yana.erpert@bk.ru

Corresponding Author

Bulat I. Gataullin

Address: Institute of Fundamental Medicine and Biology,

Kazan Federal University, 76 Karl Marx st., Kazan,

Republic of Tatarstan, Russia, 420012.

E-mail: bulatg@list.ru

Received: 30.10.2023

Accepted: 19.01.2024

Published: 06.02.2024

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

С каждым днем медицина стремится стать более персонализированной, ориентированной непосредственно на пациента, и немалая роль в этом направлении отводится половым особенностям человека, от которых зависит его физиология, патогенез развивающихся в нем заболеваний, а также его реакция на лечение. Исторически сложилось так, что большинство исследований проводятся на мужских клетках, самцах мышей и мужчинах. Женщин детородного возраста исключали из исследований для их безопасности, считая их клетки идентичными мужским, и в результате медицинские исследования были сосредоточены только на мужской физиологии. Однако данный подход был в корне неверным, поскольку представители разных полов отличаются по эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и прогрессированию заболеваний, а также реакциям на оказываемое лечение.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак желудка составляет 7,0%, ободочной кишки – 7,0%, прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса – 5,8%. У женщин злокачественные новообразования ободочной кишки составляют 7,2%, прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса – 4,6%, желудка – 4,2%. Соотношения показателей заболеваемости мужского и женского населения различаются в разных возрастных группах: 15–29 лет – 0,6; 30–39 лет – 0,4; 40–49 лет – 0,5; 50–59 лет – 1,0; 60–69 лет – 1,6; 70–79 лет – 1,9; 80 лет и старше – 1,7. Максимальное число заболеваний приходится на возрастную группу 65–69 лет (18,1%): у мужчин – 20,6%, у женщин – 15,9%. В возрастной группе 60 лет и старше диагностируются 73,2% случаев заболевания в мужской и 66,3% в женской популяциях [1]. С учетом разной распространенности опухолевых заболеваний у мужчин и женщин назревает вопрос о возможной взаимосвязи пола с уровнем заболеваемости и результатами лечения злокачественных новообразований. Знание данных особенностей может помочь врачу-клиницисту в ведении пациентов в своей практике.

■ ЦЕЛЬ

Изучение особенностей течения онкологических заболеваний у мужчин и женщин, в частности рака желудка (РЖ) и колоректального рака (КРР), а также зависимости результатов лечения злокачественных новообразований от пола пациента.

■ МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed и Cochrane Database of Systematic reviews с использованием следующей стратегии поиска: (colon OR colorectal OR rectal) (stomach OR cardioesophageal) AND (cancer OR adenocarcinoma OR neoplasms OR carcinoma) AND (sex OR gender) AND (age). Ограничения по языку, году или статусу публикации не применялись.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЖЕЛУДКА И КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Половой диморфизм у людей начинается еще до рождения и обусловлен наличием XX или XY кариотипа, который определяет будущее развитие половых органов плода (примером зависимости онкологических заболеваний на данном этапе

является наследование различных онкогенов с Y-хромосомой (RNA-binding motif on Y chromosome)). Далее гормоны, вырабатываемые в основном половыми железами, направляют развитие клеток и физиологические особенности в определенную сторону уже на эпигенетическом уровне и влияют на организм до момента прекращения их выделения. Так, половой диморфизм здесь проявляется протективным действием эстрогенов по отношению к раку печени и КРР, чего не было обнаружено у тестостерона [2].

Разницу полов обуславливают не только биологические особенности. Важную роль играют социальные и психологические аспекты: мужчины чаще работают на вредных производствах, больше подвержены пагубным привычкам (алкоголь, курение, неправильное питание), менее охотно посещают врачей и менее комплаентны назначаемому лечению [3]. При этом маловероятно, что риск злокачественных новообразований (ЗНО) определяют только гендерные паттерны поведения, поскольку после соответствующей поправки на эти факторы у взрослых мужчин риск возникновения рака по-прежнему выше, чем у женщин [4]. Преобладание мужчин в онкологических заболеваниях, поражающих оба пола, очевидно во всем мире, среди представителей всех рас и всех возрастов [5].

ЗНО занимают второе место в числе причин смерти во многих странах, в том числе России, причем в структуре онкологических заболеваний в мире РЖ и КРР входят в первую десятку как по заболеваемости, так и по смертности для обоих полов.

Согласно данным GLOBOCAN 2020, РЖ занимает пятое место в структуре заболеваемости ЗНО: было обнаружено 1 089 103 новых случая РЖ, что составляет 5,6% от всех ЗНО, из них 719 523 (66%) заболевших – мужчины и 369 580 (34%) – женщины. Смертность от РЖ составила 768 793 случая – 7,7% от всех ЗНО и четвертое место среди них; при этом 502 788 (65,4%) случаев составили мужчины и 266 005 (34,6%) – женщины. У мужчин РЖ занимает четвертое место как по заболеваемости (7,1%), так и по смертности (9,1%); у женщин – 7 место по заболеваемости (4%) и пятое по смертности (6%). Следует отметить, что около 75% случаев заболеваемости и смертности регистрируются в Азии [6]. В России в 2022 году было обнаружено 29 830 (4,6% от всех ЗНО) случаев РЖ (из них на I стадии – 17,1%, II – 24,4%, III – 19,6%, IV – 37,9% и 1% с неустановленной стадией), пятилетняя выживаемость составила 58,5% [1].

Для КРР в мировой статистике значения были следующими: третье место по заболеваемости ЗНО, 1 931 590 новых случаев, что составляет примерно 10% от всех ЗНО. Среди них 1 065 960 (55,2%) – мужчины и 865 630 (44,8%) – женщины. По смертности КРР составил 935 173 (9,4%) случая и уступает в этом лишь раку легкого, причем из числа умерших 515 637 (55,1%) были мужчины и 419 536 (44,9%) – женщины. У мужчин КРР занимал третье место по заболеваемости (10,6%) и смертности (9,3%); у женщин – второе место по заболеваемости (9,4%) и третье по смертности (9,5%) [6]. В РФ в 2022 году зарегистрировано 40 266 случаев рака ободочной кишки (из них на I стадии – 15,1%, II – 35,4%, III – 22,6%, IV – 26,1% и 0,8% с неустановленной стадией), пятилетняя выживаемость составила 55,4% и 29 724 случая рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (из них на I стадии – 15,7%, II – 31,9%, III – 29,7%,

IV – 21,9% и 0,9% с неустановленной стадией), пятилетняя выживаемость – 54,7% [1].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Несмотря на снижение общей заболеваемости РЖ, он остается одним из наиболее распространенных и смертоносных видов рака во всем мире. Заболеваемость и смертность от РЖ в мире сильно различаются. Одна из наиболее отличительных характеристик РЖ – географическая, расовая и половая дифференциация [7].

Большинство случаев РЖ составляют аденокарциномы (около 90%), в то время как остальные опухоли (саркомы, лимфомы, нейроэндокринные опухоли) довольно редки [8, 9]. Основными гистологическими вариантами аденокарциномы являются кишечный и диффузный типы, которые различаются по эпидемиологическим показателям, в том числе по полу [10, 11]. Так, диффузная аденокарцинома чаще встречается у женщин, а кишечная преобладает у мужчин [12].

Топографически РЖ подразделяется на кардиальный и некардиальный. Обе локализации имеют как общие факторы риска (курение, радиация, наследственность), так и более специфичные (ожирение и гастроэзофагеальная болезнь желудка для кардиального рака и инфекция *H. pylori* для некардиального) [11, 13]. Как кардиальный, так и некардиальный РЖ чаще встречается у мужчин, чем у женщин, причем половые различия более заметно выражены при раке кардии [14]. Данные различия могут быть обусловлены большей инфицированностью *H. pylori* и приверженностью к табаку у мужчин, а также возможному протективному действию эстрогенов у женщин [15], однако убедительных и исчерпывающих данных по этому вопросу пока не предоставлено. Кроме того, защитное действие эстрогенов преимущественно было показано для кардиального рака и кишечного типа аденокарциномы [16, 17], в то время как для некардиальной локализации и диффузного типа большее влияние оказывают другие факторы риска (*H. pylori*), особенно их воздействие в раннем возрасте. В пользу данного предположения свидетельствует отсутствие снижения половых различий в заболеваемости некардиальным раком желудка с возрастом [11].

В крупном метаанализе 2022 года с включением 76 исследований с 775 003 пациентами с РЖ были детально рассмотрены аспекты половых различий [18]. РЖ у женщин реже метастазировал в печень, однако не было выявлено различий в лимфоваскулярной инвазии и метастазировании в лимфоузлы и перинеурально [19, 20]. Мужчины чаще подвергались послеоперационным осложнениям, в частности, инфекционного характера, что может быть связано с распределением жировой ткани у мужчин и женщин, а также гормональными особенностями [18, 21, 22]. Кроме того, неоадьювантная химиотерапия имела эффективность у женщин выше, чем у мужчин [18]. Общая выживаемость у женщин средней возрастной группы и старше была выше, чем у мужчин, но обратная ситуация наблюдается в группе молодых лиц, где по данным нескольких исследований, женщины имели прогноз хуже, чем мужчины. Данный факт может быть связан с тем, что у молодых женщин с физиологически высоким уровнем эстрогенов наблюдается более высокий процент низкодифференцированного РЖ [21]. Также в некоторых

странах Азии значимой разности в общей выживаемости между полами обнаружено не было, что требует продолжения исследований в данном регионе [18].

Эпидемиологически для КРР показатели заболеваемости и смертности на первый взгляд не сильно отличаются между мужчинами и женщинами, но это не так. Хотя во всем мире женщины с диагнозом КРР имеют в целом лучшую общую выживаемость по сравнению с мужчинами [6, 17], в некоторых странах, как сообщается, пятилетняя выживаемость среди женщин ниже, чем среди мужчин, особенно после 70 лет [23]. У женщин чаще встречаются правосторонние опухоли, что связано с большей распространенностью среди них BRAF-мутации, а опухоли правой части толстой кишки часто обнаруживаются на более поздней стадии диагностики и менее дифференцированы, что может частично объяснить более низкую пятилетнюю выживаемость [24].

Кроме того, высокая частота правостороннего КРР у женщин связана с половыми гормонами. Так, эстроген защищает от развития опухолей с микросателлитной нестабильностью (MSI), и его недостаток у пожилых женщин может увеличить риск развития КРР с высоким уровнем MSI [25]. Мужчины с высоким уровнем MSI имели значительно худший прогноз по сравнению с женщинами в трех независимых когортах [26]. Мутации PIK3CA, связанные с худшим прогнозом, и метилирование гена онкосупрессора p16 также происходят с большей частотой у женщин [27, 28]. У пациентов с КРР также сообщалось о половом диморфизме микробиома [29]. Предполагается, что мужской микробиом более стабилен, а в женском кишечнике может происходить потеря видов с развитием уязвимых микробных сообществ, что повышает риск КРР [30].

■ ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Возможные связи между полом и результатами лечения также не остались без внимания. Половые различия влияют на фармакокинетику цитотоксических химиотерапевтических препаратов из-за различий в составе тела [31], экспрессии ферментов, метаболизирующих лекарства, [32] и связывании лекарственного средства с эритроцитами [33]. Большой набор популяционных данных EUROCARE-4 продемонстрировал, что женский пол является независимым предиктором выживаемости при раке пищевода и желудка, а также при ряде других видов рака [34].

В отношении побочных эффектов от лекарственного лечения результаты до конца не ясны. Исследования показывают более высокие показатели токсичности у женщин для ряда различных цитотоксических препаратов, которая связана как с гематологической, так и с негематологической токсичностью [35–37], при этом существенных различий в выживаемости между мужчинами и женщинами не наблюдалось [37]. Фторпиримидины широко распространены в лечении как РЖ, так и КРР. Известно, что у женщин, получающих фторпиримидины, чаще и тяжелее развиваются лейкопения, стоматит, диарея, тошнота, рвота и алоpecia, чем у пациентов мужского пола [38–42]. Также сравнивались токсичность и эффективность схем SOX (S-1 содержащий дуплет с оксалиплатином) и CS (цисплатина) [43]. Токсичность, как и ожидалось, проявлялась у женщин чаще, чем у мужчин (за исключением тромбоцитопении, превалирующей у мужчин), при этом никаких

существенных различий в эффективности в отношении общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоты ответа между полами в обеих группах лечения выявлено не было. У женщин также наблюдается сниженный по сравнению с мужчинами клиренс 5-фторурацила (5-ФУ). В отношении таргетной терапии оценить взаимосвязь безопасности и токсичности с полом пациента не предоставлялось возможным из-за частого сочетания таргетных препаратов с химиопрепаратами, однако в современной терапии стало возможным использование первых в монорежиме, что позволило провести необходимые исследования [30]. Результаты показали большую клиническую пользу использования таргетных препаратов у женщин, но с более высокой токсичностью [44]. Данные по эффективности иммунотерапии на сегодняшний день неоднозначны [45–52] и требуют продолжения исследований в данном направлении [30, 53].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на огромное количество исследований, подтверждающих специфичность течения онкологических заболеваний в зависимости от пола, в эпоху точной медицины пол и гендерные различия в клинических исследованиях по-прежнему игнорируются.

Проведенный систематический обзор литературы за последние 10 лет показал, что женщины все еще меньше участвуют в клинических исследованиях, а влияние пола

пациентов на заболеваемость и течение болезни все еще недостаточно исследовано по сравнению с другими факторами (возраст, питание, вредные привычки и т.д.). Однако изучение связанных с полом различий в развитии не только онкологических, но и многих других заболеваний не стоит на месте: появляются новые исследования в сфере эпидемиологии, патогенеза и лечения различных нозологий с учетом половой принадлежности исследуемых, что позволит сделать медицину более точной, ориентированной на конкретного пациента с учетом его биосоциальных особенностей.

■ ВЫВОДЫ

1. Описанные в обзорной статье методы и подходы к анализу данных могут быть использованы для диагностики и прогнозирования развития заболеваний, а также для персонализированного подхода к лечению РЖ и КРР.

2. Полученные результаты анализа литературы могут быть использованы в качестве основы для дальнейшего развития методов диагностики и лечения онкологических заболеваний у пациентов разного пола.

3. На основе проведенных исследований можно предложить такие направления для дальнейшего изучения и работы, как разработка персонализированного подхода лечения онкопатологии желудка и толстой кишки; изучение влияния различных факторов, в том числе и гормональных, на развитие РЖ и КРР и разработка мер по их профилактике. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. И.Г. Гатауллин – концепция и дизайн исследования; анализ, интерпретация данных; редактирование статьи. Р.М. Динов – литературный поиск, обработка материала; анализ и интерпретация данных. Б.И. Гатауллин – литературный поиск; написание текста. Я.А. Эрперт – статистическая обработка данных; редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. I.G. Gataullin – developed the study concept and design, provided scientific data systematization and analysis, detailed manuscript editing. R.M. Dinov – has been responsible for scientific data collection, its systematization and analysis. B.I. Gataullin – was engaged in scientific data collection, wrote the first draft of the manuscript. Ya.A. Erpert – provided statistical processing of the scientific data and manuscript editing. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *The state of cancer care for the population of Russia in 2022*. М., 2022. (In Russ.). [Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М., 2022].
- Rubin JB. The spectrum of sex differences in cancer. *Trends Cancer*. 2022;8(4):303-315. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.01.013>
- McCartney G, Mahmood L, Leyland AH, et al. Contribution of smoking-related and alcohol-related deaths to the gender gap in mortality: evidence from 30 European countries. *Tob Control*. 2011;20:166-68. <https://doi.org/10.1136/tc.2010.037929>
- Clocchiatti A, Cora E, Zhang Y, Dotto GP. Sexual dimorphism in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16:330-39. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.30>
- Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A, et al. Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop. *Ann Oncol*. 2019;30:1912-1924. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz414>
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Abolfazl A, Sara A, Seidmir PT, et al. Overview of epidemiological characteristics, clinical features, and risk factors of gastric cancer in Asia-Pacific region. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2022;18(6):493-505. <https://doi.org/10.1111/ajco.13654>
- Deng W, Jin L, Zhuo H. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. *Chem Biol Interact*. 2021;336:109365. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109365>
- DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 2015, 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
- Waldum HL, Fossmark R. Types of Gastric Carcinomas. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):4109. <https://doi.org/10.3390/ijms19124109>

11. Yao Q, Qi X, Xie SH. Sex difference in the incidence of cardia and non-cardia gastric cancer in the United States, 1992-2014. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):418. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01551-1>
12. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol.* 2022;28(12):1187-1203. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i12.1187>
13. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):700-713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
14. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, et al. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut.* 2015;64(12):1881-1888. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308915>
15. Chandanos E, Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2008;44(16):2397-2403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.07.031>
16. Derakhshan MH, Liptrot S, Paul J, et al. Oesophageal and gastric intestinal-type adenocarcinomas show the same male predominance due to a 17 year delayed development in females. *Gut.* 2009;58(1):16-23. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.161331>
17. Rutegard M, Shore R, Lu Y, Lagergren P, et al. Sex differences in the incidence of gastrointestinal adenocarcinoma in Sweden 1970-2006. *Eur J Cancer.* 2010;46(6):1093-1100. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.01.029>
18. Luan X, Niu P, Wang W, et al. Sex Disparity in Patients with Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oncol.* 2022;1269435. <https://doi.org/10.1155/2022/1269435>
19. Hsu LW, Huang KH, Chen MH, et al. Genetic alterations in gastric cancer patients according to sex. *Aging.* 2020;13(1):376-388. <https://doi.org/10.18632/aging.202142>
20. Kohlruess M, Ott K, Gresser B, et al. Sexual difference matters: females with high microsatellite instability show increased survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Cancers.* 2021;13(5):1048. <https://doi.org/10.3390/cancers13051048>
21. Kalff MC, Wagner AD, Verhoeven RHA, et al. Sex differences in tumor characteristics, treatment, and outcomes of gastric and esophageal cancer surgery: nationwide cohort data from the Dutch Upper GI Cancer Audit. *Gastric Cancer.* 2022;25(1):22-32. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01225-1>
22. Lee SS, Ryu SW, Kim IH, Sohn SS. Impact of gender and body mass index on surgical outcomes following gastrectomy: an Asia-Pacific perspective. *Chinese Medical Journal.* 2012;125(1):67-71. PMID: 22340468
23. Park HC, Shin A, Kim BW, et al. Data on the characteristics and the survival of Korean patients with colorectal cancer from the Korea central cancer registry. *Ann Coloproctol.* 2013;29(4):144-149. <https://doi.org/10.3393/ac.2013.29.4.144>
24. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(2):211-219. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4227>
25. Slatery ML, Potter JD, Curtin K, et al. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite-positive colon cancer. *Cancer Res.* 2001;61(1):126-130. PMID: 11196149
26. Quaas A, Biesma HD, Wagner AD, Verheij M, et al. Microsatellite instability and sex differences in resectable gastric cancer – A pooled analysis of three European cohorts. *Eur J Cancer.* 2022;173:95-104. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.06.025>
27. Phipps AI, Makar KW, Newcomb PA. Descriptive profile of PIK3CA-mutated colorectal cancer in postmenopausal women. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(12):1637-1642. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1715-8>
28. Wiencke JK, Zheng S, Lafuente A, et al. Aberrant methylation of p16INK4a in anatomic and gender-specific subtypes of sporadic colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(6):501-506. PMID: 10385139
29. Liao H, Li C, Ai Y, Kou Y. Gut microbiome is more stable in males than in females during the development of colorectal cancer. *J Appl Microbiol.* 2021;131(1):435-448. <https://doi.org/10.1111/jam.14943>
30. Baraibar I, Ros J, Saoudi N, et al. Sex and gender perspectives in colorectal cancer. *ESMO Open.* 2023;8(2):101204. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101204>
31. Prado CMM, Baracos V, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res.* 2007;13:3264-3268. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3067>
32. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol.* 1992;44:275-283. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(92\)90010-g](https://doi.org/10.1016/0006-2952(92)90010-g)
33. Schrijvers D. Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:779-791. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342090-00001>
34. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, et al. EURO CARE Working Group. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EURO CARE-4 data. *Eur J Cancer.* 2009;45(6):1017-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.008>
35. Wheatley-Price P, Blackhall F, Lee SM, et al. The influence of sex and histology on outcomes in non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of five randomized trials. *Ann Oncol.* 2010;21(10):2023-2028. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq067>
36. Cristina V, Mahachie J, Mauer M, et al. Association of Patient Sex With Chemotherapy-Related Toxic Effects: A Retrospective Analysis of the PETACC-3 Trial Conducted by the EORTC Gastrointestinal Group. *JAMA Oncol.* 2018;14(7):1003-1006. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1080>
37. Davidson M, Wagner AD, Kouvelakis K, et al. Influence of sex on chemotherapy efficacy and toxicity in oesophagogastric cancer: A pooled analysis of four randomised trials. *Eur J Cancer.* 2019;121: 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.010>
38. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E, et al. Influence of sex and age on fluorouracil clearance. *J Clin Oncol.* 1992;10:1171-1175. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.7.1171>
39. Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2002;15:1491-1498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.6.1491>
40. Pal SK, Hurria A. Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression. *J Clin Oncol.* 2010;10:4086-4093. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.0579>
41. Schwab M, Zanger UM, Marx C, et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-fluorouracil Toxicity Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:2131-2138. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4182>
42. Chansky K, Benedetti J, Macdonald JS. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer.* 2005;103:1165-1171. <https://doi.org/10.1002/cncr.20878>
43. Yamada Y, Koizumi W, Nishikawa K, et al. Sex differences in the safety of S-1 plus oxaliplatin and S-1 plus cisplatin for patients with metastatic gastric cancer. *Cancer Sci.* 2019;110(9):2875-2883. <https://doi.org/10.1111/cas.14117>
44. Ros-Montana FJ, Navarro V, Comas C, et al. Influence of sex on safety and efficacy in BRAF-V600E mutated metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with encorafenib-cetuximab +/-binimetinib. *Ann Oncol.* 2022;33(7): S136-S196. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.512>
45. Wallis CJD, Butaney M, Satkunasivam R, et al. Association of patient sex with efficacy of immune checkpoint inhibitors and overall survival in advanced cancers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):529-536. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5904>
46. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):737-746. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30261-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30261-4)
47. Ye Y, Jing Y, Li L, et al. Sex-associated molecular differences for cancer immunotherapy. *Nat Commun.* 2020;11(1):1779. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15679-x>
48. Unger JM, Vaidya R, Albain KS, et al. Sex Differences in risk of severe adverse events in patients receiving immunotherapy, targeted therapy, or chemotherapy in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 2022;40(13):1474-1486. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02377>
49. Duma N, Abdel-Ghani A, Yadav S, et al. Sex Differences in Tolerability to Anti-Programmed Cell Death Protein 1 Therapy in Patients with Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer: Are We All Equal? *The Oncologist.* 2019;24(11):e1148-e1155. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0094>
50. Valpione S, Pasquali S, Campana LG, et al. Sex and interleukin-6 are prognostic factors for autoimmune toxicity following treatment with anti-CTLA4 blockade. *Journal of Translational Medicine.* 2018;16:94-94. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1467-x>
51. Jing Y, Zhang Y, Wang J, et al. Association Between Sex and Immune-Related Adverse Events During Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *JNCI.* 2021;113(10):1396-1404. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab035>
52. Owen DH, Wei L, Bertino EM, et al. Incidence, Risk Factors, and Effect on Survival of Immune-related Adverse Events in Patients With Non-Small-cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer.* 2018;19(6):e893-e900. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.08.008>
53. Wilcox NS, Rotz SJ, Mullen M, et al. Sex-Specific Cardiovascular Risks of Cancer and Its Therapies. *Circ Res.* 2022;130(4):632-651. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319901>

Osteoprotegerin gene polymorphisms in postmenopausal women with knee osteoarthritis

Grigorii A. Ignatenko¹, Natalya A. Reznichenko², Pavel N. Fedulichev², Eduard A. Mailyan¹

¹M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russian Federation)

²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Russian Federation)

Abstract

Aim – to investigate the associations of rs3134069, rs4355801 and rs3102735 polymorphisms in the *TNFRSF11B* gene with knee osteoarthritis in postmenopausal women.

Material and methods. 483 postmenopausal women were examined, including 157 patients with knee osteoarthritis. The remaining 326 women had no signs of joint disease and formed the control group. All examined women were tested using real-time polymerase chain reaction for single nucleotide polymorphisms rs3134069, rs4355801 and rs3102735 in the *TNFRSF11B* gene.

Results. It was found that genotypes distribution of polymorphisms rs3134069, rs4355801 and rs3102735 in the *TNFRSF11B* gene in the total group of examined women (n = 483) corresponded to the Hardy – Weinberg law (p > 0.05). The analysis of the polymorphic variants' frequency in the *TNFRSF11B* gene revealed an increased frequency of AC or CC genotypes of rs3134069 polymorphism in patients with knee osteoarthritis (OR

= 1.91; 95% CI: 1.10–3.32; p = 0.030). Also, the allele C frequency of the above-mentioned polymorphism was increased among patients with osteoarthritis (OR = 1.78; 95% CI: 1.06–2.99; p = 0.040). No association with knee osteoarthritis was found for two other studied polymorphisms in the *TNFRSF11B* gene – rs4355801 and rs3102735 (p > 0.05).

Conclusion. The increased frequency of genotypes AC or CC registration, as well as allele C of rs3134069 polymorphism in the *TNFRSF11B* gene in postmenopausal women with knee osteoarthritis indicates the important role of *TNFRSF11B* gene mutations in the osteoarthritis development and progression. Further research in this area is of great interest both for a deeper understanding of the disease pathogenesis and for the development of personalized approach in the prevention and treatment of knee osteoarthritis in postmenopausal women.

Keywords: women, postmenopause, osteoarthritis, polymorphisms, osteoprotegerin gene.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Ignatenko GA, Reznichenko NA, Fedulichev PN, Mailyan EA. Osteoprotegerin gene polymorphisms in postmenopausal women with knee osteoarthritis. *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(2):143-148. <https://doi.org/10.35693/SIM628814>

Information about authors

Grigorii A. Ignatenko – PhD, Professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases.

<https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>

E-mail: prop-vnutr-medicina@dnmu.ru

Natalya A. Reznichenko – PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1.

<https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

E-mail: professorreznichenko@mail.ru

Pavel N. Fedulichev – PhD, Associate professor of the Department of Topographic Anatomy.

<https://orcid.org/0000-0002-5492-0270> E-mail: pfedulichev@yandex.ru

Eduard A. Mailyan – PhD, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology.

<https://orcid.org/0000-0003-2845-7750> E-mail: maylyan.ea@yandex.com

Corresponding Author

Eduard A. Mailyan

Address: 16 Ilyich Ave., Donetsk, DPR, Russia, 280003.

E-mail: maylyan.ea@yandex.com

Received: 31.10.2023

Accepted: 29.02.2024

Published: 03.03.2024

Полиморфизмы гена остеопротегерина при остеоартрите коленных суставов у женщин в постменопаузе

Г.А. Игнатенко¹, Н.А. Резниченко², П.Н. Федуличев², Э.А. Майлян¹

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»

Минздрава России (Донецк, Российская Федерация)

²Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России (Симферополь, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – исследовать ассоциации полиморфизмов rs3134069, rs4355801 и rs3102735 гена *TNFRSF11B* с остеоартритом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

Материал и методы. Обследовано 483 женщины постменопаузального возраста. Из них 157 пациентов имели остеоартрит коленных суставов. Остальные 326 женщин не имели признаков заболевания суставов и составили контрольную группу. Все обследованные женщины при помощи метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени были обследованы на однонуклеотидные полиморфизмы rs3134069, rs4355801 и rs3102735 гена *TNFRSF11B*.

Результаты. Установлено, что распределение генотипов полиморфизмов rs3134069, rs4355801 и rs3102735 гена *TNFRSF11B* в общей группе обследованных женщин (n=483) соответствовало закону Hardy – Weinberg (p>0,05). Анализ частоты полиморфных вариантов гена *TNFRSF11B* позволил выявить повышенную частоту генотипов AC или CC полиморфизма rs3134069 у больных с остеоартритом коленных суставов (OR=1,91;

95% CI: 1,10–3,32; p=0,030). Также среди больных ОА была увеличена частота регистрации аллеля С вышеуказанного полиморфизма (OR=1,78; 95% CI: 1,06–2,99; p=0,040). Для двух других исследованных полиморфизмов гена *TNFRSF11B* (rs4355801 и rs3102735) связи с остеоартритом коленных суставов обнаружено не было (p>0,05).

Заключение. Повышенная частота регистрации генотипов AC или CC, а также аллеля С полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B* при остеоартрите коленных суставов у женщин постменопаузального возраста свидетельствует о важной роли мутаций в гене *TNFRSF11B* в развитии и прогрессировании остеоартрита. Дальнейшие исследования в этом направлении представляют большой интерес как для более глубокого понимания патогенеза заболевания, так и для разработки критериев персонализированного подхода в профилактике и лечении остеоартрита коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, остеоартрит, полиморфизмы, ген остеопротегерина.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А., Федуличев П.Н., Майлян Э.А.. Полиморфизмы гена остеопротегерина при остеоартрите коленных суставов у женщин в постменопаузе. Наука и инновации в медицине. 2024;9(2):143-148. <https://doi.org/10.35693/SIM628814>

Сведения об авторах

Игнатенко Г.А. – д-р мед. наук, профессор, член-корр. НАМНУ, заведующий кафедрой профилактики внутренних болезней.

<https://orcid.org/0000-0003-3611-1186> E-mail: prop-vnutr-medicina@dnu.ru

Резниченко Н.А. – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1.

<https://orcid.org/0000-0003-3396-1046> E-mail: professorreznichenko@mail.ru

Федуличев П.Н. – канд. мед. наук, доцент, соискатель кафедры топографической анатомии.

<https://orcid.org/0000-0002-5492-0270> E-mail: pfedulichyev@yandex.ru

Майлян Э.А. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии.

<https://orcid.org/0000-0003-2845-7750> E-mail: maylyan.ea@yandex.com

Автор для переписки

Майлян Эдуард Апетнакович

Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, ДНР, Россия, 280003.

E-mail: maylyan.ea@yandex.com

Список сокращений

ОА – остеоартрит; IL – интерлейкин; OPG – остеопротегерин; OR и 95%

CI – отношения шансов и 95% доверительный интервал; RANK и RANKL – активатор рецептора ядерного фактора κ B и его лиганд соответственно; *TNFRSF11B* – ген, кодирующий остеопротегерин.

Получено: 31.10.2023

Одобрено: 29.02.2024

Опубликовано: 03.03.2024

■ INTRODUCTION

Osteoarthritis (OA) is one of the more common diseases of the musculoskeletal system. The chronic pathological process in OA may involve various joints. Most often, the disease affects the knee joints. Gonarthrosis is a progressive disease with degenerative changes of all tissues of the knee joint: meniscus, cartilage, subchondral bone tissue, ligaments and muscles associated with them, and subcutaneous fat.

The incidence of OA grows significantly with age. Conducted epidemiological studies indicate the highest prevalence of pathology in middle age and especially in advanced and old age. Thus, in 33.2% of cases OA is found in people of retirement age, and, according to some data, among people over 60 years of age it even reaches 50% or more [1–4]. It should be noted that 10% of people over 55 years of age has damage to the knee joints, which is accompanied by severe functional impairments in a quarter of cases.

The damage to the knee joints in OA comes with pain, swelling, reduced range of motion and increasing loss of the joint function. The majority of patients demonstrates sleep disorders, reduced ability of performing exercise, lifting heavy objects and walking. Gradually, the capability to perform and to lead an independent life are decreasing. OA inevitably leads to the disability of the patient. As a result, due to the patient's loss of ability to work, the costs of diagnosing and treating the pathology, paying for sick leave and disability pensions, knee joint disease places a huge burden not only on the family budget, but also on the budget of the entire healthcare system and society as a whole.

Recent achievements in the studies of pathogenesis of OA show new opportunities in the treatment of the disease and unlock promising mechanisms and targets for new therapeutic agents. It is to be noted, however, that now there are no methods of therapy to effectively stop the pathological process and further damage to the tissues of the joint or to eliminate any of the structural damage to the cartilage tissue that might have developed [5]. Total joint replacement in OA might involve adverse consequences, specifically, it may be accompanied with infectious complications and fibrosis [6]. Besides, despite the success in the development of artificial joints, the surgery is a high-risk and costly alternative to conservative therapy, and the service life of prosthetic devices is limited.

The very high incidence of OA and the lack of therapy to ensure the structural and functional restoration of the joints indicate the necessity of development of up-to-date methods of early diagnosis and prevention of the disease. One of the measures to prevent the development of OA should be the identification of high-risk groups for the development of

joint pathology for the timely administration of appropriate preventive programs to patients. To do that, the medical practitioners should have distinct criteria for early identification of people at high risk of OA and justify the need to prescribe preventive and therapeutic measures for them.

The development of prognostic criteria affecting the risk of developing the disease should be based on a deep understanding of its etiopathogenesis. It must be considered that OA is a polygenic, multifactorial pathology. Osteoarthritis is the result of combined action of several factors on the human organism that might conventionally be divided into two groups, genetic and non-genetic. The non-genetic risk factors of OA include excessive weight and obesity, metabolic syndrome, physical inactivity, trauma, advanced and old age, alcohol consumption, smoking, history of joint diseases (Reiter disease, gouty arthritis, etc.) [6]. One of the main predisposing factors to the disease is female gender, and postmenopausal women are most susceptible to the disease.

Undoubtedly, the most important contributor to the OA etiopathogenesis is the genetic component. The analysis of results of molecular and genetic studies of OA allowed identification of several hundred genes, whose polymorphisms may affect the risk of development of joint disease [7]. It is to be noted that among these candidate genes a group of genes are identified as coding the immune factors. Particularly, such genes as IL-11, TLR-4, TGFB1, TNFSF11 are mentioned. They participate in the development of the immune response and inflammation. There are some studies focusing on research of the role of polymorphisms of the gene *TNFRSF11B* in the development of the joint damage. This gene codes the osteoprotegerin (OPG), a cytokine from the family of tumor necrosis factor. In particular, a study was carried out on the role of genetic mutations in the said gene on the development of knee OA among the population of Great Britain and China [8–11]. No similar studies have been conducted in Russia.

■ AIM

Study the associations of the polymorphisms of rs3134069, rs4355801 and rs3102735 in the *TNFRSF11B* gene with knee osteoarthritis in postmenopausal women.

■ MATERIAL AND METHODS

The study was performed within a complex joint research of the Federal State Funded Educational Institution of Higher Education Donetsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation and the S.I. Georgievsky Medical Academy of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean

Federal University named after V.E. Vernadsky." The study is approved by the Ethics Committee of the FSFEI HE DSMU of the Ministry of Health of the Russian federation (Protocol No. 27/5-1 dated 14.04.2021.) The analysis included results of diagnostic findings of 483 postmenopausal women. The median and interquartile range of age of the examined women were 61 [55; 67] years, duration of the menopause, 12 [6; 20] years. The height, weight and body mass index values were 162 [157; 166] cm, 72 [64; 82] kg, and 27.6 [24.2; 31.3], respectively.

The design of the work involved a case-control study. 157 patients with clinical and instrumental confirmed osteoarthritis of the knee joint were included in the main group, and the control group consisted of the remaining 326 women without signs of joint disease.

Inclusion criteria in the main group: female gender, postmenopause, osteoarthritis of the knee joints, written voluntary informed consent.

Inclusion criteria in the control group: female gender, postmenopause, absence of joint diseases, written voluntary informed consent.

Exclusion criteria: male gender, joint injuries, diseases of the endocrine and immune systems, rheumatic, mental, oncological and hematological pathologies, chronic inflammatory diseases.

The parameters of the women from the main and the control groups are given in **Table 1**. The results show a correlation between the representatives of the two groups in age ($p=0.798$) and duration of postmenopause ($p=0.545$).

To perform molecular genetic studies, peripheral blood of the patients was used that was sampled following an overnight fast into plastic vacuum blood tubes with EDTA as anticoagulant. Isolation of DNA from blood leukocytes was carried out using a set of reagents "PROBA-RAPID-GENETIKA" (Scientific Production Company "DNK-Technologia," Russia). The isolated DNA sample was used to identify three polymorphisms of the gene *TNFRSF11B* – rs3134069 (245 A>C), rs4355801 (A>G), and rs3102735 (163 (160) T>C).

To detect the above polymorphisms, the real time polymerase chain reaction method was used. Commercially available sets of reagents manufactured by Scientific Production Company "DNK-Technologia" LLC, (Russia). The method was implemented with the use of the following laboratory equipment: detecting amplifier DT-96 (Scientific Production Company "DNK-Technologia," Russia,) high-speed laboratory centrifuge Micro-120 (Hettich Zentrifugen, Germany), solid-state thermostats 24-15 and microcentrifuges/shakers ("Biokom," Russia), compartment BAVp-01-"Laminar-S"-1,2 ("Laminarnie Sistemy," Russia), medical laboratory dispensers of various volumes (Brand, Germany.)

Parameter	Control group (n=326)	Main group (n=157)	P
Age, years	61,0 [55,0; 67,0]	61,0 [55,0; 67,0]	0,798
Duration of postmenopause, age	12,5 [6,0; 20,0]	12,0 [6,0; 19,0]	0,545

Table 1. Age and postmenopause duration in the examined postmenopausal women

Таблица 1. Возраст и длительность постменопаузы у обследованных женщин постменопаузального возраста

The results were processed using the Medstat statistical software package. Age and duration of postmenopause were assessed using median and interquartile range indicators (Me [Q1; Q3]). The frequency of identification of polymorphous variants of the gene *TNFRSF11B* in the samples was represented both in absolute values and percentages. To determine whether the distribution of the studied genotypes corresponded to the Hardy–Weinberg law, as well as to analyze the frequency of genetic markers in groups, the Chi-square test was used. In assessing the associations of the genotypes and the alleles with the disease, the odds ratio (OR) was calculated as well as the 95% confidence interval (95% CI).

RESULTS

The studies revealed that the distribution of the genotypes of the polymorphisms rs3134069, rs4355801 and rs3102735 of the gene *TNFRSF11B* among the studied women in the postmenopausal age corresponded to the Hardy–Weinberg law without showing significant difference from the expected occurrence ($p>0.05$). The genotypes of the polymorphism rs3134069 AA, AC and CC were registered respectively in 424 (87.8%), 56 (11.6%) and 3 (0.6%) cases. The analysis of gene variants based on the rs4355801 polymorphism showed, that 99 women (20.5%) were homozygous for the A allele (AA), 141 women (29.2%) were homozygous for the G allele (GG), and 243 examined individuals (50.3%) were heterozygous (AG). The TT and CC genotypes of the rs3102735 polymorphism were found in 370 (76.6%) and 5 (1.0%) of women, respectively, and the TC genotype in 108 individuals (22.4%).

The occurrence of genotypes and alleles of the rs3134069 polymorphism of the *TNFRSF11B* gene among patients with osteoarthritis of the knee joint follows in **Table 2**. Due to the small number of women with the CC genotype (1 in the main group, 2 in the control group), they were combined with carriers of the AC genotype. The data obtained indicate an increased frequency of the AC or CC genotype in patients with joint pathology (OR=1.91; 95% CI: 1.10–3.32; $p=0.030$). There was also an increased incidence rate of the C allele of the said polymorphism (OR=1.78; 95% CI: 1.06–2.99; $p=0.040$) in the group of patients with osteoarthritis.

The results of testing for polymorphisms rs4355801 and rs3102735 of the *TNFRSF11B* gene showed the lack of their association with osteoarthritis of the knee joint in postmenopausal women (**Tables 3, 4**).

Genotypes and alleles	Control group (n = 326)		Main group (n = 157)		P
	N	%	N	%	
AA	294	90,2	130	82,8	0,030
AC+CC	32	9,8	27	17,2	
A	618	94,8	286	91,1	0,040
C	34	5,2	28	8,9	

Table 2. Genotypes and alleles frequency of rs3134069 polymorphism in the *TNFRSF11B* gene in postmenopausal women with knee osteoarthritis

Таблица 2. Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B* среди женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов

Genotypes and alleles	Control group (n = 326)		Main group (n = 157)		P
	N	%	N	%	
AA	67	20,5	32	20,4	0,541
GA	159	48,8	84	53,5	
GG	100	30,7	41	26,1	
A	293	44,9	148	47,1	0,568
G	359	55,1	166	52,9	

Table 3. Genotypes and alleles frequency of rs4355801 polymorphism in the TNFRSF11B gene in postmenopausal women with knee osteoarthritis

Таблица 3. Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs4355801 гена TNFRSF11B у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов

Genotypes and alleles	Control group (n = 326)		Main group (n = 157)		P
	N	%	N	%	
CC	4	1,2	1	0,6	0,569
TC	69	21,2	39	24,9	
TT	253	77,6	117	74,5	
C	77	11,8	41	13,1	0,654
T	575	88,2	273	86,9	

Table 4. Genotypes and alleles frequency of rs3102735 polymorphism in the TNFRSF11B gene in postmenopausal women with knee osteoarthritis

Таблица 4. Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs3102735 гена TNFRSF11B у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов

DISCUSSION

The pathophysiology of OA is associated with numerous factors, which include metabolic disorders, oxidative stress, apoptosis, cellular aging, and mitochondrial dysfunction [6]. Among the sophisticated complex of pathogenic mechanisms of the disease, one of the key contributors is the immune [6, 12]. Numerous studies indicate that the decisive trigger in the development of the disease is intra-articular inflammation. The persistence of the inflammatory component causes the process to become chronic, and its severity reflects the degree of progression of OA. Undoubtedly, the cause of inflammation is the overexpression of proinflammatory cytokines in plasma and synovial fluid, which leads to the death of chondrocytes, catabolism of cartilage tissue, synovitis, and damage to the subchondral bone.

Important cellular elements involved in the inflammatory response are chondrocytes, synoviocytes, macrophages; among cytokines, interleukins (IL)-6, IL-1 β , IL-8, IL-17 are considered key mediators in joint tissue damage, as well as tumor necrosis factor alpha (TNF- α), which are respectively referred to as prodegenerative factors [13]. An increase in the secretion of the above prodegenerative proinflammatory cytokines is associated with an increase in the expression of catabolic markers (matrix metalloproteinases -3, -13, aggrecanases ADAMTS-4 and ADAMTS-5, and others), involved in the breakdown of collagens and proteoglycans. These cytokines are counteracted by pro-anabolic factors, which include insulin-like growth factor 1 (IGF-1), transforming growth factor beta (TGF- β), IL-4, IL-10, and others. It should be noted that an imbalance in cytokine regulation towards the predominance of the function of prodegenerative cytokines underlies the degradation of the extracellular matrix of cartilage and the development of OA.

Cytokine dysfunction developing in OA leads to damage to joint tissues through various mechanisms. Degradation of cartilage tissue is mediated by signaling pathways such as MAPKs, Wnt/ β -catenin, Notch. One of the major pathways is the NF- κ B (nuclear factor- κ B), and the most important mediators are representatives of the RANKL/RANK/OPG cytokine system (RANK and RANKL are activators of the receptor of the nuclear factor κ B and its ligands, respectively). The system is the key in the activation of the NF- κ B-signaling pathway, in the regulation of osteoclastogenesis and remodeling of the bone tissue in the normal and in the pathologic condition. The disorders of this system, among other things,

are leading in the pathogenesis of osteoporosis [14, 15]. The receptor activator of the nuclear factor κ B ligand (RANKL) ensures maturation, differentiation and activation of osteoclasts through its specific receptor RANK. Osteoprotegerin, the main producing cells of which are osteoblasts, as an important component of the RANKL/RANK/OPG cytokine system, has the opposite effect. OPG inhibits the activity of osteoclasts and thereby provides a protective role against bone resorption, being a soluble "trap receptor" for RANKL.

In OA, there is a close correlation between dysfunction of the OPG/RANK/RANKL regulatory system and histological changes in the subchondral bone with the appearance of a proinflammatory osteoblast phenotype [16]. It was established, however, that OPG and RANKL affect more than just the subchondral bone. Both cytokines are also expressed in the cartilage damaged in the course of OA [17]. The increased production of RANKL results in the degradation of the cartilage tissue, because the increased RANKL/OPG ratio is related to the high synthesis of matrix metalloproteinases -3, -9, -13 and increase of catabolic processes, whereas the induction with OPG may be a protective and compensatory phenomenon [16]. Administration of the drug osteoprotegerin leads to a decrease in the intensity of pain, inhibits the formation of osteophytes and improves the structural characteristics of the affected joint in OA [18]. Experimental models in mice also show the beneficial effect of systemic administration of OPG on the state of bone and cartilage tissue in OA [19].

Thus, based on the evidence obtained to date, OPG is believed to play an important role in the pathogenesis of knee OA. It has been shown that OPG together with RANKL demonstrates an association with the severity of OA, especially in the early stages of the disease. It is assumed, therefore, that an increase in OPG concentration can be considered as an early marker of the disease, and the level of cytokine expression as a sign of the degree of its progression [20, 21]. Considering the foregoing, it is possible to suggest that the mutations of the gene *TNFRSF11B* coding the OPG molecules, may influence the etiopathogenesis of OA. This can be explained from the pathogenic perspective, since single-nucleotide genetic polymorphisms can cause quantitative or structural-functional changes in the encoded protein, which, in turn, can affect the pathogenesis of OA, either promoting or preventing the development of the disease.

In our work, we found an association with knee OA in postmenopausal women for one of the three gene

polymorphisms studied (rs3134069) of the *TNFRSF11B*. It should be noted that the currently available works devoted to the study of the role of genetic polymorphisms of the *TNFRSF11B* gene in the development of knee OA are few and do not provide a clear understanding of the significance of polymorphic variants of the above gene in the etiopathogenesis of the disease. In a study conducted in China that included 132 men and 261 women with knee OA, associations of single nucleotide polymorphisms of the *TNFRSF11B* gene with the disease were also established [9]. The rs1485286, rs1905786 and rs1032128 polymorphisms were associated with joint pathology. It is noteworthy that the sampling used in the study, as differentiated from our research, included not only women, but men as well; besides, the polymorphism rs3134069 used in our work was not tested by the Chinese authors. The latter polymorphism was not studied by the English researchers [8], who found an association of the alleles in the VNTR (rs71569778) area of the gene *TNFRSF11B* only in women with OA of the knee joint, but not in men. In another study, whose authors included in their research results of inspection of 749 women aged 43–67 with OA of the knee joint, the association of the polymorphism rs1564858 of the gene *TNFRSF11B* with the progression of the disease and the formation of osteophytes was shown [10]. The same team of authors identified a connection of haplotypes of the two polymorphisms rs1564858 and rs2073618 of the gene *TNFRSF11B* with the risk of development of OA of the knee joints in a mixed group of patients that included 298 men and 305 women aged [11].

Thus, in our study, as well as in other studies, connections were established between polymorphic variants of the *TNFRSF11B* gene and OA of the knee joints, including in postmenopausal women. Despite the fact that different groups of authors studied various polymorphisms of the above gene, the results obtained, at a minimum, may indicate the important role of mutations in the *TNFRSF11B* gene in the development and progression of osteoarthritis. Further studies aimed at studying the role of osteoprotegerin in OA, including at the genetic level, are of great interest both for a deeper understanding of the pathogenesis of the disease and for the development of criteria for a personalized approach in the prevention and treatment of a highly common disease of the musculoskeletal system.

CONCLUSION

A molecular genetic examination of 157 postmenopausal women with osteoarthritis of the knee joints and 326 women without signs of joint damage showed an association of the rs3134069 polymorphism of the *TNFRSF11B* gene with the disease. In patients with OA, an increased incidence of the genotype AC or CC ($p=0.030$) as well as allele C ($p=0.040$) of the said polymorphism was seen. For the two other studied polymorphisms of the gene *TNFRSF11B* (rs4355801 and rs3102735), no connection with the OA of the knee joints was found ($p>0.05$).

The results obtained indicate the need for a further study of the role of osteoprotegerin, a cytokine of the tumor necrosis factor superfamily, in the etiopathogenesis of knee OA at both the molecular and genetic levels. ■

ADDITIONAL INFORMATION	ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Compliance with ethical standards. The study was approved by the Ethics Committee of THE Donetsk State Medical University named after M. Gorky (protocol No. 27/5-1 dated April 14, 2021).	Соблюдение этических норм. Выполнение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021 г.).
Study funding. This research received no external funding.	Источник финансирования. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.	Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.
Contribution of individual authors. G.A. Ignatenko – was responsible for research planning, development of the study concept and design, literature review, approval of the manuscript for publication. N.A. Reznichenko – participated in the development of the study design, literature review, approval of the manuscript for publication. P.N. Fedulichiev – provided literature review, data collection, statistical processing, analysis and interpretation of the obtained data, wrote the first draft of the manuscript. E.A. Mailyan – verified the critical intellectual content and conclusions, provided statistical data processing, detailed text editing. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.	Участие авторов. Г.А. Игнатенко – планирование исследования, разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы, утверждение рукописи к публикации. Н.А. Резниченко – участие в разработке дизайна исследования, обзор литературы, утверждение рукописи к публикации. П.Н. Федulichiev – обзор литературы, сбор данных, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка текста, редактирование. Э.А. Майлян – проверка критически важного интеллектуального содержания, статистическая обработка, подготовка текста, формулирование выводов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Aleshkevich AI, Martusevich NA, Bondar TV. Risk factors and features of clinical manifestations of early radiological stages of osteoarthritis of the knee joint. *Medical Journal*. 2022;2:41-44. (In Russ.). [Алешкевич А.И., Мартусевич Н.А., Бондарь Т.В. Факторы риска и особенности клинических проявлений ранних рентгенологических стадий остеоартроза коленного сустава. *Медицинский журнал*. 2022;2:41-44]. <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.2.41>
2. Zborovskaya IA, Mozgovaya EE, Bedina SA, et al. Osteoarthritis – a modern view of treatment. *Lekarstvennyj vestnik*. 2019;13(4):7-15. (In Russ.). [Зборовская И.А., Мозговая Е.Э., Бедина С.А., и др. Остеоартроз – современный взгляд на лечение. *Лекарственный вестник*. 2019;13(4):7-15].
3. Kabalyk MA. Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of trends in statistical parameters over 2011-2016. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):416-422. (In Russ.). [Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):416-422]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-416-422>
4. Apostu D, Lucaci O, Mester A, et al. Systemic drugs with impact on osteoarthritis. *Drug Metab Rev*. 2019;51(4):498-523. <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1687511>
5. Grässel S, Zaucke F, Madry H. Osteoarthritis: Novel Molecular Mechanisms Increase Our Understanding of the Disease Pathology. *J Clin Med*. 2021;10(9):1938. <https://doi.org/10.3390/jcm10091938>
6. Jiang W, Chen H, Lin Y, et al. Mechanical stress abnormalities promote chondrocyte senescence – The pathogenesis of knee osteoarthritis. *Biomed Pharmacother*. 2023;167:115552. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115552>
7. Boer CG, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell*. 2021;184(18):4784-4818.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.038>
8. Hulin-Curtis SL, Bidwell JL, Perry MJ. Tumour necrosis factor receptor superfamily member 11B polymorphisms and association with knee osteoarthritis in women. *Int J Immunogenet*. 2012;39(3):207-9. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2012.01083.x>
9. Qi Y, An F, Wang J, et al. Association of OPG gene polymorphisms with the risk of knee osteoarthritis among Chinese people. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(6):e662. <https://doi.org/10.1002/mgg3.662>
10. Valdes AM, Hart DJ, Jones KA, et al. Association study of candidate genes for the prevalence and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(8):2497-2507. <https://doi.org/10.1002/art.20443>
11. Valdes AM, Van OM, Hart DJ, et al. Reproducible genetic associations between candidate genes and clinical knee osteoarthritis in men and women. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(2):533-539. <https://doi.org/10.1002/art.21621>
12. Riggs KC, Sankar U. Inflammatory mechanisms in post-traumatic osteoarthritis: a role for CaMKK2. *Immunometabolism (Cobham)*. 2023;5(4):e00031. <https://doi.org/10.1097/IN9.0000000000000031>
13. Geng R, Li J, Yu C, et al. Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review). *Exp Ther Med*. 2023;26(4):481. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12180>
14. Ignatenko GA, Mailyan EA, Nemsadze IG, et al. The role of cytokines in bone tissue remodeling in norm and pathology. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2020;1:133-139. (In Russ.). [Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г., и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;1:133-139]. <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-1-133-139>
15. Ignatenko GA, Nemsadze IG, Mirovich ED, et al. The role of cytokines in bone remodeling and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):6-18. (In Russ.). [Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Мирович Е.Д., и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):6-18]. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2>
16. Kovács B, Vajda E, Nagy EE. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4653. <https://doi.org/10.3390/ijms20184653>
17. Kwan Tat S, Amiable N, Pelletier JP, et al. Modulation of OPG, RANK and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1482-90. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep300>
18. Sagar DR, Ashraf S, Xu L, et al. Osteoprotegerin reduces the development of pain behaviour and joint pathology in a model of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1558-65. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203260>
19. Kadri A, Ea HK, Bazille C, et al. Osteoprotegerin inhibits cartilage degradation through an effect on trabecular bone in murine experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2379-86. <https://doi.org/10.1002/art.23638>
20. Naik S, Sahu S, Bandyopadhyay D, Tripathy S. Serum levels of osteoprotegerin, RANK-L & vitamin D in different stages of osteoarthritis of the knee. *Indian J Med Res*. 2021;154(3):491-496. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_873_19
21. Rodríguez Ruiz A, Tuerlings M, Das A, et al. The role of TNFRSF11B in development of osteoarthritic cartilage. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(2):856-864. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab440>

Оригинальное исследование | Original study article
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM546106>

 This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Dynamics of ventilation parameters in patients with bilateral destructive tuberculosis after staged surgical treatment using extrapleural pneumolysis with silicone plumbage and contralateral lung resection

Darya V. Donchenko¹, Mikhail I. Chushkin¹, Elena V. Krasnikova¹, Ruslan V. Tarasov^{1, 2},
Georgii V. Chitorelidze¹, Mammad A. Bagirov^{1, 3}

¹Central Tuberculosis Research Institute (Moscow, Russian Federation)

²Moscow Medical University "Reaviz" (Moscow, Russian Federation)

³Russian Medical Academy for Continuous Professional Education (Moscow, Russian Federation)

Abstract

Aim – to study the dynamics of respiratory function indicators in patients with bilateral widespread destructive tuberculosis during staged surgery using extrapleural pneumolysis with silicone plumbage on the side of the smallest lesion.

Material and methods. The main study group consisted of 14 patients with widespread bilateral destructive tuberculosis who underwent extrapleural pneumolysis with silicone plumbage (EPSP) in combination with lung resection on the opposite side. The control group included 29 patients who underwent lung resections on both sides. All patients underwent spirometry before and 3–5 weeks after each stage of surgery: FVC (forced vital capacity

of the lungs) and FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) were registered.

Results. The dynamics of the spirometric study values after staged surgery in the EPSP group was a decrease in FVC by 1.05 ± 0.47 , FEV1 by 0.95 ± 0.6 l, and in the control group – by 1.74 ± 0.76 l and 1.33 ± 0.5 l, respectively ($p < 0.05$).

Conclusion. The staged surgery with the use of EPSP was accompanied by a significantly smaller decrease in functional parameters and can be used in patients with widespread bilateral destructive tuberculosis with low respiratory function.

Keywords: tuberculosis, extrapleural pneumolysis with silicone plumbage.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Donchenko DV, Chushkin MI, Krasnikova EV, Tarasov RV, Chitorelidze GV, Bagirov MA. Dynamics of ventilation parameters in patients with bilateral destructive tuberculosis after staged surgical treatment using extrapleural pneumolysis with silicone plumbage and contralateral lung resection. *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(2):149-153. <https://doi.org/10.35693/SIM546106>

Compliance with ethical standards

The authors received the patient's voluntary consent in writing for the publication of medical data.
Ethics expertise: Protocol No. 2/2 dated 22.02.2022 of the Local Ethics Committee.

Information about authors

Darya V. Donchenko – a postgraduate student of the Department of Surgery.
<https://orcid.org/0009-0003-0965-6882> E-mail: 25260790@mail.ru

Mikhail I. Chushkin – PhD, leading researcher of the Center for Diagnostics and Rehabilitation of Respiratory Diseases.
<https://orcid.org/0000-0001-8263-8240> E-mail: mchushkin@yandex.ru

Elena V. Krasnikova – PhD, leading researcher of the Department of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0002-5879-7062> E-mail: el.krasn@gmail.com

Ruslan V. Tarasov – PhD, surgeon, junior researcher of the Department of Surgery; Associate professor of the Department of Surgical Diseases.

<https://orcid.org/0000-0001-9498-1142> E-mail: etavnai@yandex.ru

Georgii V. Chitorelidze – PhD, junior researcher of the Department of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0001-5062-9788> E-mail: chitorelidze2015@yandex.ru

Mammad A. Bagirov – PhD, thoracic surgeon, chief researcher of the Department of Surgery; Professor of the Department of Thoracic Surgery.
<https://orcid.org/0000-0001-9788-1024> E-mail: bagirov60@gmail.com

Corresponding Author

Darya V. Donchenko

Address: Central Tuberculosis Research Institute, 2, bld. 1a Yauzskaya alley, Moscow, Russia, 107564. E-mail: 25260790@mail.ru

Received: 13.07.2023

Accepted: 27.01.2024

Published: 03.02.2024

Динамика вентиляционных показателей у больных двусторонним деструктивным туберкулезом легких после этапного хирургического лечения с использованием экстраплеврального пневмолиза с пломбировкой силиконовым имплантом в сочетании с контрлатеральной резекцией легкого

Д.В. Донченко¹, М.И. Чушкин¹, Е.В. Красникова¹, Р.В. Тарасов^{1, 2}, Г.В. Читорелидзе¹, М.А. Багиров^{1, 3}

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
(Москва, Российская Федерация)

²Московский медицинский университет «Реавиз» (Москва, Российская Федерация)

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – изучить динамику показателей функции внешнего дыхания у больных двусторонним распространенным деструктивным туберкулезом легких при проведении этапного хирургического лечения с применением экстраплеврального пневмолиза с пломбировкой силиконовым имплантом на стороне наименьшего поражения.

Материал и методы. Основная группа состояла из 14 больных распространенным двусторонним деструктивным туберкулезом, которым выполнен экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой силиконовым имплантом (ЭПСИ) в сочетании с резекционными операциями легких на противоположной стороне. Контрольная группа включала 29 пациентов, которым выполнены резекционные операции легких с обеих сторон. Всем больным выполняли спирометрию до и через 3–5 недель после каждого этапа хирургического лечения: определяли функциональную

жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1).

Результаты. Динамика показателей спирометрического исследования после этапного хирургического лечения составила в группе ЭПСИ снижение ФЖЕЛ на $1,05 \pm 0,47$ л, ОФВ1 – на $0,95 \pm 0,6$ л, а в группе сравнения на $1,74 \pm 0,76$ л и $1,33 \pm 0,5$ л соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Этапное хирургическое лечение с применением ЭПСИ сопровождается значительно меньшим снижением функциональных показателей и может быть использовано у больных распространенным двусторонним деструктивным туберкулезом с дыхательной недостаточностью и низкими показателями функции дыхания.

Ключевые слова: туберкулез, экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой силиконовым имплантом.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Донченко Д.В., Чушкин М.И., Красникова Е.В., Тарасов Р.В., Читорелидзе Г.В., Багиров М.А. Динамика вентиляционных показателей у больных двусторонним деструктивным туберкулезом легких после этапного хирургического лечения с использованием экстраплеврального пневмолиза с пломбировкой силиконовым имплантом в сочетании с контралатеральной резекцией легкого. Наука и инновации в медицине. 2024;9(2):149-153. <https://doi.org/10.35693/SIM546106>

Соответствие нормам этики

Авторы в письменной форме получили добровольное согласие пациентов на публикацию медицинских данных. Этическая экспертиза: протокол ЛЭК 2/2 от 22.02.2022.

Сведения об авторах

Донченко Д.В. – аспирант отдела хирургии.

<https://orcid.org/0009-0003-0965-6882> E-mail: 25260790@mail.ru

Чушкин М.И. – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания.

<https://orcid.org/0000-0001-8263-8240> E-mail: mchushkin@yandex.ru

Красникова Е.В. – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела хирургии.

<https://orcid.org/0000-0002-5879-7062> E-mail: el.krasn@gmail.com

Тарасов Р.В. – канд. мед. наук, врач-хирург, младший научный сотрудник отдела хирургии; доцент кафедры хирургических болезней. <https://orcid.org/0000-0001-9498-1142> E-mail: etavnai@yandex.ru

Читорелидзе Г.В. – канд. мед. наук,

младший научный сотрудник отдела хирургии.

<https://orcid.org/0000-0001-5062-9788> E-mail: chitoridze2015@yandex.ru

Багиров М.А. – д-р мед. наук, врач – торакальный хирург,

главный научный сотрудник, руководитель отдела хирургии;

профессор кафедры торакальной хирургии.

<https://orcid.org/0000-0001-9788-1024> E-mail: bagirov60@gmail.com

Автор для переписки

Донченко Дарья Валерьевна

Адрес: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Яузская аллея, 2, стр. 1а, г. Москва, Россия, 107564.

E-mail: 25260790@mail.ru

Список сокращений

ЭПСИ – экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой силиконовым

имплантом; ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких;

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду;

МБТ – микобактерия туберкулеза; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость;

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

Получено: 13.07.2023

Одобрено: 27.01.2024

Опубликовано: 03.02.2024

INTRODUCTION

Currently, the Russian Federation has seen an increase in cases of tuberculosis with multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) *Mycobacterium tuberculosis*, leading to the formation of a severe patient group with widespread destructive pulmonary tuberculosis [1–3]. Typically, these patients are characterized by a long duration of the disease, often bilateral localization of lung lesions, and severe respiratory dysfunction. Due to the insufficient effectiveness of drug therapy in these patients, surgical treatment methods are increasingly being employed [4–7]. There is often a need for multi-stage surgical treatment due to the extensive nature of the disease. According to many researchers, resections involving one lobe or more than three segments lead to overexpansion of the remaining parts of the lung and increase the risk of postoperative pulmonary-pleural complications and tuberculosis reactivation [8–10]. Additionally, a significant reduction in the respiratory surface of the lungs increases the risk of respiratory disorders, necessitating the avoidance of resection procedures and requiring the use of collapse surgery. The primary method of collapse surgery to date has been therapeutic extrapleural thoracoplasty. This procedure involves extensive trauma to the chest muscles, leading to impaired respiratory mechanics and upper limb function, and is also accompanied by prolonged pain syndrome [11]. Due to the poor cosmetic effect, characterized by chest deformity, patients often refuse this type of surgical treatment. This has led to the search for and development of new minimally invasive methods of surgical collapse.

The least traumatic method of collapse surgery is considered to be extrapleural pneumolysis with plombage. Various types of plombage materials have been proposed: collagen, thoracore, displaced autologous skeletal muscles, methacrylate beads, and others [12–15]. All plombage types had a number of drawbacks, the most common of which were the short-term effect of collapse due to the resorption of the material and suppuration of the filling due to its biological incompatibility with the organism [14–17]. Currently, the search for the ideal plombage for extrapleural pneumolysis continues, one that would provide a stable and long-lasting collapse of lung cavities while preserving the integrity of the chest wall.

The clinics of the Federal State Funded Research Institution “Central Research Institute of Tuberculosis” (FSFRI CRIT) has a vast experience of using extrapleural pneumolysis with silicone plombage (EPSP) in collapse surgery treatment of tuberculosis (mainly, as an alternative to thoracoplasty). The satisfactory tolerability and preservation of lung tissue integrity have allowed for the successful application of EPSP in patients with low functional reserves, including those with bilateral destructive pulmonary tuberculosis.

AIM

Study the dynamics of respiratory function indicators in patients with bilateral widespread destructive tuberculosis during staged surgery using extrapleural pneumolysis with silicone plombage on the side of the smallest lesion and resections of various volumes on the side of the largest lesion.

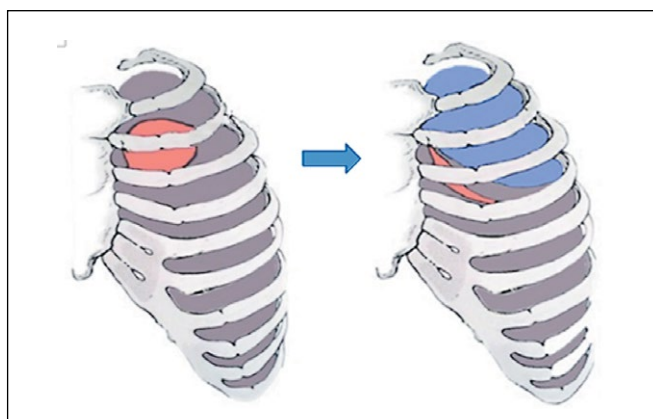


Figure 1. Extrapleural pneumolysis plompage using a silicone implant.

Рисунок 1. Экстраплевральный пневмолиз с использованием силиконового имплантата.

MATERIAL AND METHODS

Since 2010, staged surgical treatment using EPSP in combination with lung resections has been performed on 14 patients at FSFRI CRIT. These patients, included in the main study group, had a very high risk of postoperative complications due to the widespread nature of the disease and low functional indicators. The extrapleural pneumolysis using a silicone implant was performed according to the original technique (patent No. RU 2448658). The surgery was conducted with a modified approach and without resection of the rib segment.

For plombing, a round silicone breast implant with a high profile, textured shell, and dense cohesive gel was used, intended for lifelong presence in the body and not causing rejection reactions, with a volume corresponding to the volume of cavities in the lung (**Fig. 1**).

The comparison group included 29 patients with extensive destructive pulmonary tuberculosis who underwent bilateral sequential lung resection surgeries. The majority of patients in both groups were women: 8 (57%) in the main group and 15 (52%) in the comparison group. The average age was 43.5 ± 0.8 years in the main group and 38 ± 0.4 years in the comparison group. Drug resistance of the tuberculosis mycobacterium (MTB) was detected in the main group in 8 patients (57.1%), while in the comparison group it was noted in 19 patients (65.4%). All patients received anti-tuberculosis therapy according to the spectrum of sensitivity of MTB in accordance with the order of the Ministry of Health of Russia No. 951 prior to the start of surgical treatment.

All patients underwent computed tomography of the chest organs before surgical treatment. Spirometry was performed before surgery and 3–5 weeks after each stage of the operation, in compliance with the standards of the Russian Respiratory Society study [18]. The study used the proper values of the European Coal and Steel Community [19]. To assess lung function impairments, a modified qualification of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) was used.

In the main group, the average value of respiratory parameters before staged surgical treatment was as follows: FVC $66.2 \pm 8.1\%$ d. v., FEV1 $53.8 \pm 7.3\%$ d. v.; in the comparison group: FVC $95.5 \pm 12.2\%$ d. v., FEV1 $109.2 \pm 37.7\%$ d. v.

Volume of operation	EPSP + resection (n=9)	Resection + EPSP (n=5)
Combined resection	Resection + EPSP	4 (80%)
Lobectomy	1 (11%)	1 (20%)

Table 1. Distribution of resection operations using extrapleural pneumolysis with a silicone plompage depending on the sequence of the stage (n=14)

Таблица 1. Распределение резекционных операций с использованием экстраплеврального пневмолиза с пломбировкой силиконовым имплантом в зависимости от очередности этапа (n=14)

Statistical processing was performed using the Medcalc v. 18.2.1 software suite. For respiratory function indicators, the arithmetic mean and standard deviation of the indicators ($M \pm \sigma$) were calculated; for the average age, the arithmetic mean and error of the arithmetic mean ($M \pm m$) were calculated. The reliability of differences in the same quantitative indicators was determined using Student's t-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The choice of tactics for staged surgical treatment using EPSP was determined depending on the extent of the process and the presence of complications in the lung subject to resection. The distribution of options for the volume of resection operations depending on the choice of staged surgical treatment in the main group is presented in **Table 1**.

The table data demonstrates that the majority of patients in the main group underwent resection interventions in the volume of combined resection. In 9 (64%) patients, the first stage included the EPSP operation. In 5 (36%) patients, the first stage was the lung resection to ensure sanitation: these were patients with hemoptysis and a high risk of pulmonary hemorrhage.

In the comparison group, the operations were distributed as to the sequence of staged resections; the data follows in **Table 2**.

It follows from the table, in the comparison group 15 (51.7%) patients underwent resection on the side of the smaller lesion on the first stage in order to ensure a minimal decrease of functional indicators, and 14 (48.3%) patients underwent large volume resections on the first stage (more than 3 segments), also due to a high risk of pulmonary hemorrhage.

The dynamics of lung function indicators in the main group after the surgery is shown in **Table 3**.

Volume of operation	Large volume resection + resection (n=14)	Resection + large volume resection (n=15)
Combined resection	2 (14%)	11 (73%)
Lobectomy	12 (86%)	4 (27%)

Table 2. Options for the volume of resection interventions in the comparison group (n=29)

Таблица 2. Варианты объема резекционных вмешательств в группе сравнения (n=29)

Subgroup	1 (n=9)	2 (n=5)	1 (n=9)	2 (n=5)	1 (n=9)	2 (n=5)	t	p
	After stage 1		After stage 2		After 2 stages of surgery treatment			
FVC, l	-0,02±0,5	-1,02±0,15	-1,08±0,4	-0,17±0,17	-0,96±0,55	-1,2±0,2	1,1	0,3
FEV1, l	-0,24±0,3	-1,13±0,5	-0,73±0,25	-0,16±0,09	-0,75±0,56	-1,3±0,5	1,7	0,1

Table 3. Dynamics of respiratory parameters after surgery in the main group

Таблица 3. Динамика респираторных показателей после хирургического лечения в основной группе

Subgroup	1 (n=14)	2 (n=15)	1 (n=14)	2 (n=15)	1 (n=14)	2 (n=15)	t	p
	After stage 1		After stage 2		After 2 stages of surgery treatment			
FVC, l	-0,75±0,65	-1,11±0,5	-1,02±0,45	-0,9±0,4	-1,66±0,8	-1,83±0,72	0,6	0,5
FEV1, l	-0,6±0,4	-0,75±0,27	-0,76±0,4	-0,63±0,2	-1,3±0,6	-1,38±0,25	0,5	0,6

Table 4. Dynamics of respiratory parameters after surgery in the control group

Таблица 4. Динамика респираторных показателей после хирургического лечения в группе сравнения

	Main group (n=14)	Comparison group (n=29)	t	p
FVC, l	-1,05±0,47	-1,74±0,76	3,74	0,005
FEV1, l	-0,95±0,6	-1,33±0,5	2,16	0,037

Table 5. Dynamics of absolute values of FVC and FEV1 before and 3-5 weeks after staged surgery in patients of the compared groups

Таблица 5. Динамика абсолютных величин ФЖЕЛ и ОФВ1 до и через 3–5 недель после этапного хирургического лечения у больных сравниваемых групп

In the subgroup where the EPSP was performed on the first stage, a lesser decrease of FVC and FEV1 was seen, by 0.96 ± 0.55 l and 0.75 ± 0.56 l respectively, than in the subgroup where the EPSP was performed on the second stage. The changes in respiratory parameters were as follows: FVC 1.2 ± 0.2 l and FEV1 1.3 ± 0.5 l respectively. In the individual complex assessment of the dynamics of respiratory functions in the main group after the EPSP stage, in 10/14 (70%) patients opposite changes of the respiratory function: in 5/14 (35%) – deterioration, and in 5/14 (35%) patients, improvement of functional indicators was identified.

In the comparison group, an analysis of the dynamics of respiratory parameters after staged surgical treatment was performed; the data follows in **Table 4**.

In the comparison group, regardless of the order of the surgical treatment stage, a moderate decrease in respiratory parameters was observed, the degree of which was practically the same for all options.

A comparative analysis of dynamics of absolute values of FVC and FEV1 in patients in the main and comparison groups before and after the staged surgery. The data follows in Table 5.

According to the data from the table, patients of the main group showed a decrease of the FVC after staged surgery by 1.05 ± 0.47

l, whereas the patients of the comparison group showed a decrease of this parameter by 1.74 ± 0.76 l ($p < 0.05$). The FEV1 in the patients from the main group decreased by 0.95 ± 0.6 l, and in the patients from the comparison group it decreased more, by 1.33 ± 0.5 l ($p < 0.05$).

In graphic form, the dynamics of absolute values of FVC and FEV1 before and 3-5 weeks after the staged surgery in patients from the two

groups is presented in **Figures 2, 3**.

It is clearly shown that in both groups, the decrease in respiratory parameters was moderate, but in the main group, patients initially had lower functional reserves; therefore, the degree of decrease in indicators was less than in the compared group of patients.

The decrease of FVC and FEV1 (liters) is seen both in the main and the comparison group, which is accounted for by the removal of the lung parenchyma. Even affected by the tuberculosis, it was still involved in the respiratory function. In the group of patients that underwent the EPSP method, the degree of decrease of indicators was significantly less.

Analysis of the results showed that the dynamics of FVC and FEV1 values in the main group were significantly less than in the control group ($p < 0.05$), which indicates a more functionally preserving nature of extrapleural pneumolysis with silicone implant plombage.

Therefore, when choosing surgical treatment tactics using extrapleural pneumolysis with silicone implant plombage, it is advisable to perform EPSP at the first stage in order to maximize the preservation of the ventilation function, which is safer for anesthesia during resection surgery.

CONCLUSION

Extrapleural pneumolysis with silicone implant plombage allows to achieve a significantly smaller decrease in respiratory function ($p < 0.05$) than resection surgery. The use of EPSP in staged surgical treatment of patients with advanced destructive tuberculosis makes it possible to expand the functional operability of patients with limited respiratory reserves. ■

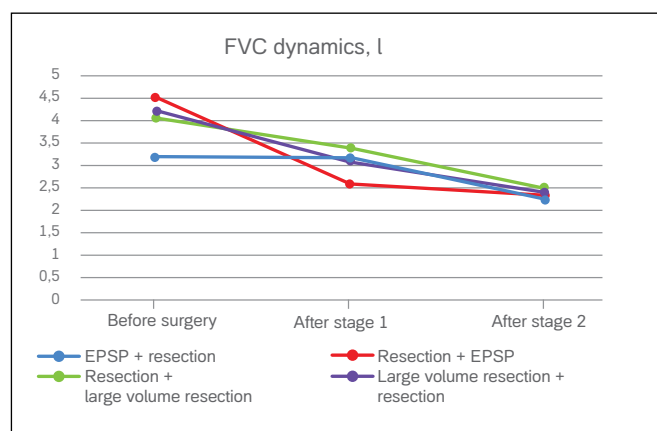


Figure 2. Dynamics of FVC absolute values before and 3–5 weeks after surgical treatment in patients of the compared groups.

Рисунок 2. Динамика абсолютных величин ФЖЕЛ до и через 3–5 недель после хирургического лечения у больных сравниваемых групп.

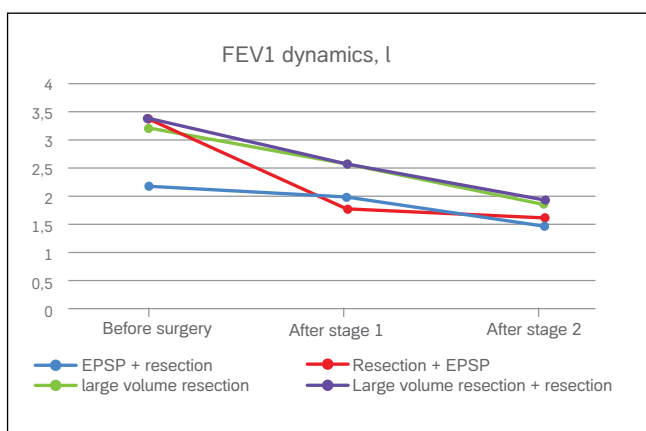


Figure 3. Dynamics of absolute values of FEV1 before and 3-5 weeks after surgical treatment in patients of the compared groups.

Рисунок 3. Динамика абсолютных величин ОФВ1 до и через 3–5 недель после хирургического лечения у больных сравниваемых групп.

ADDITIONAL INFORMATION	ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Study funding. This research received no external funding. The study is the part of research project YH FURE-2022-0012 "Functionally saving and personalized approach to surgical treatment of widespread tuberculosis of the respiratory and musculoskeletal systems".	Источник финансирования. Исследование проводилось без спонсорской поддержки. Работа выполнена в рамках темы НИР «Функционально сберегающий и персонализированный подход к хирургическому лечению распространенного туберкулеза органов дыхания и костно-суставной системы YH FURE-2022-0012».
Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.	Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.
Contribution of individual authors. D.V. Donchenko – has been responsible for scientific data collection, its systematization, statistical processing and analysis, wrote the first draft of the manuscript. M.I. Chushkin – provided scientific expertise, detailed manuscript revision and editing, approved its final version. E.V. Krasnikova – prepared the illustrations, provided manuscript editing. R.V. Tarasov – was engaged in data statistical processing and analysis. G.V. Chitorelidze – was engaged in data collection and manuscript editing. M.A. Bagirov – has developed the study concept, coordinated the study. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.	Участие авторов. Д.В. Донченко – сбор материала, подсчет, статистическая обработка, анализ полученных данных, подготовка текста работы. М.И. Чушкин – научный консультант, проверка критически важного содержания, утверждение окончательного варианта статьи. Е.В. Красникова – подготовка иллюстраций работы, редактирование текста статьи. Р.В. Тарасов – статистическая обработка, анализ полученных данных. Г.В. Читорелидзе – сбор материала, редактирование текста статьи. М.А. Багиров – формулировка цели, выводов, контроль за проведением работ. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Strelis AK, Strelis AA, Anastasov OV, et al. Efficiency of surgical treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis within the DOTS-PLUS program. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2009;1:85-91. (In Russ.). [Стрелис А.К., Стрелис А.А., Анастасов О.В., и др. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы dots-plus. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009;1:85-91]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2009-1-85-91>
- Xu HB. Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(8):1687-1695. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr210>
- Sheyfer YuA, Gelberg IS. Analysis of treatment outcomes for destructive pulmonary tuberculosis in patients with multiple drug resistance of M. tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2020;98(10):23-27. (In Russ.). [Шейфер Ю.А., Гельберг И.С. Анализ результатов лечения деструктивного туберкулеза легких у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью M. tuberculosis. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(10):23-27]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-23-27>
- Pomerantz BJ, Cleveland Jr JC, Olson HK, et al. Pulmonary resection for multidrug resistant tuberculosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;121(3):448-453. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.112339>
- Das S. Changing Trend of Surgery in Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine*. 2015;5(1):225. <https://doi.org/10.4172/2161-105X.1000225>
- Sabirov ShYu, Nematov ON, Abdulkasimov SP, et al. Effectiveness of the surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis and multidrug resistance of its causative agent. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2015;3:65-66. (In Russ.). [Сабиров Ш.Ю., Нематов О.Н., Абдулкасимов С.П., и др. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2015;3:65-66].
- Kral'ko YYa, Gurevich GL, Skryagina EM. Basic principles of surgical treatment of tuberculosis in patients with multidrug and extensive drug resistance in modern conditions. *Meditinskaya panorama*. 2014;9:34-36. (In Russ.). [Кралько В.Я., Гуревич Г.Л., Скрыгина Е.М. Основные принципы хирургического лечения туберкулеза у пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в современных условиях. *Медицинская панорама*. 2014;9:34-36].
- Belov SA, Grigoryuk AA, Shapovalov AS. Corrective thoracoplasty to achieve aereostasis after volumetric lung resections. *Modern problems of science and education*. 2021;2. (In Russ.). [Белов С.А., Григорюк А.А., Шаповалов А.С. Корректирующая торакопластика для достижения аэростаза после объемных резекций легких. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;2]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30699> <https://doi.org/10.17513/spno.30699>
- Fu Y, Duanmu H, Fu Y, et al. *Surgery for pulmonary tuberculosis and its indications*. Handbook of Global Tuberculosis Control. Springer: Boston, MA; 2017;225-34.
- Motus IYa, Golubev DN, Bazhenov AV, et al. Pulmonary tuberculosis surgery. *Tuberculosis and lung diseases*. 2012;89(6):14-20. (In Russ.). [Мотус И.Я., Голубев Д.Н., Баженов А.В., и др. Хирургия туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2012;89(6):14-20].
- Barker WL. Thoracoplasty. *Chest surgery clinics of North America*. 1994;4(3):593-615.
- Bogush LK. A new technique for closing apical caverns by extrapleural pneumolysis with fixation of the exfoliated apex with a rib on a muscular pedicle. *Problems of Tuberculosis*. 1945;4:42-50. (In Russ.). [Богущ Л.К. Новая методика закрытия верхушечных каверн путем экстраплеврального пневмолиза с фиксацией отслоенной верхушки ребром на мышечной ножке. *Проблемы туберкулеза*. 1945;4:42-50].
- Malov AA. Extrapleural pneumolysis with filling in the treatment of widespread destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2011;88(12):22-27. (In Russ.). [Малов А.А. Экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой в лечении распространенного деструктивного туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(12):22-27].
- Khrushcheva TN. Extrapleural pneumothorax and oleothorax in the treatment of destructive forms of pulmonary tuberculosis. *Problems of thoracic surgery*. 1952;4:275-276. (In Russ.). [Хрущева Т.Н. Экстраплевральный пневмоторакс и олеоторакс при лечении деструктивных форм туберкулеза легких. *Вопросы грудной хирургии*. 1952;4:275-276].
- Bertin F, Labrousse L, Gazaille V. New modality of collapse therapy for pulmonary tuberculosis sequelae: tissue expander. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(3):1023-5. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.04.013>
- Peppas G, Molnar TF, Jeyasingham K. Thoracoplasty in the context of current surgical practice. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(4):903-9. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90353-j.01350190083024](https://doi.org/10.1016/0003-4975(93)90353-j.01350190083024)
- Calado T, Alvoeiro M, Cabral D, et al. Surgical Treatment of Complications 55 Years After Extrapariosteal Lucite Ball Plombage for Pulmonary Tuberculosis. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*. 2017;24(3-4):139. PMID: 29701371
- Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov ZR, et al. Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2014;(3):15-54. (In Russ.). [Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;(3):15-54]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54>
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5-40.

Современные возможности пластики грудной стенки с помощью большой грудной мышцы

М.А. Медведчиков-Ардия^{1, 2}, Е.А. Корымасов¹, А.С. Бенян¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (Самара, Россия)

²ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова» (Самара, Россия)

Аннотация

В обзорной статье представлены современные тенденции использования большой грудной мышцы при реконструктивно-восстановительных операциях по поводу дефектов грудной стенки инфекционно-воспалительной этиологии. Проведен анализ доступных литературных источников баз данных: РИНЦ, PubMed, Web of Science. Определены наиболее актуальные вопросы по данной проблеме, а именно: особенности анатомии и аномалии

больших грудных мышц; варианты лоскутов большой грудной мышцы; основные нозологии, при которых используется пластика большой грудной мышцей; осложнения применения лоскутов большой грудной мышцы.

Ключевые слова: большая грудная мышца, мышечный лоскут, мышечная пластика, дефект грудной стенки, остеомиелит грудины, остеомиелит ребер.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Медведчиков-Ардия М.А., Корымасов Е.А., Бенян А.С. Современные возможности пластики грудной стенки с помощью большой грудной мышцы. Наука и инновации в медицине. 2024;9(2):154-160. <https://doi.org/10.35693/SMI568135>

Сведения об авторах

Медведчиков-Ардия М.А. – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии ИПО; врач – торакальный хирург; заместитель главного врача по хирургии. <https://orcid.org/0000-0002-8884-1677> E-mail: m.a.medvedchikovardija@samsmu.ru
Корымасов Е.А. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии ИПО. <https://orcid.org/0000-0001-9732-5212> E-mail: e.a.korymasov@samsmu.ru
Бенян А.С. – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии ИПО. <https://orcid.org/0000-0003-4371-7426> E-mail: a.s.benjan@samsmu.ru

Автор для переписки

Медведчиков-Ардия Михаил Александрович
Адрес: ул. Ново-Садовая, 181, кв.102, г. Самара, Россия, 443086.
m.a.medvedchikovardija@samsmu.ru

Список сокращений

ГКС – грудинно-ключичное сочленение; БГМ – большая грудная мышца; ТАА – торакоакромиальная артерия; ВГА – внутренняя грудная артерия; ПСМ – постстернотомный медиастинит.

Рукопись получена: 08.08.2023

Рецензия одобрена: 03.12.2023

Статья опубликована: 27.01.2024

Modern methods for chest wall reconstruction using the pectoralis major muscle

Mikhail A. Medvedchikov-Ardiya^{1, 2}, Evgenii A. Korymasov¹, Armen S. Benyan¹

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara City Clinical Hospital No.1 n.a. N.I. Pirogov (Samara, Russia)

Abstract

The article discusses current trends in the use of the pectoralis major muscle in restorative operations for chest wall defects resulting from infectious and inflammatory processes. The scientific literature for analysis was found in the following databases: RSCI, PubMed, Web of Science. The mostly discussed topics are features of the anatomy and anomalies of the pectoralis major

muscles, variants of pectoralis major flaps, the main nosologies requiring pectoralis major muscle plasty, complications after using the pectoralis major flaps.

Keywords: pectoralis major muscle, muscle flap, muscle plasty, chest wall defect, sternum osteomyelitis, rib osteomyelitis.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Medvedchikov-Ardiya MA, Korymasov EA, Benyan AS. Modern methods for chest wall reconstruction using the pectoralis major muscle. Science and Innovations in Medicine. 2024;9(2):154-160. <https://doi.org/10.35693/SMI568135>

Information about authors

Mikhail A. Medvedchikov-Ardiya – PhD, Associate professor of the Department of Surgery of the Institute of Postgraduate Education, thoracic surgeon, deputy Chief Physician of the Thoracic Surgery Department. <https://orcid.org/0000-0002-8884-1677> E-mail: m.a.medvedchikovardija@samsmu.ru
Evgenii A. Korymasov – PhD, Professor, Head of the Department of Surgery of the Institute of Postgraduate Education. <https://orcid.org/0000-0001-9732-5212> E-mail: e.a.korymasov@samsmu.ru

Armen S. Benyan – PhD, Professor of the Department of Surgery of the Institute of Postgraduate Education. <https://orcid.org/0000-0003-4371-7426> E-mail: a.s.benjan@samsmu.ru

Corresponding Author

Mikhail A. Medvedchikov-Ardiya
Address: 102-181 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443086.
E-mail: m.a.medvedchikovardija@samsmu.ru

Received: 08.08.2023

Accepted: 03.12.2023

Published: 27.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

Анатомия и расположение больших грудных мышц делают их весьма привлекательным пластическим материалом для восстановления целостности практически любого участка грудной стенки. В зависимости от источника кровоснабжения могут применяться различные варианты их использования. Мышечные лоскуты могут быть изолированными или

в составе сложных полнослойных трансплантатов. Знание топографической анатомии и артериального кровоснабжения лоскутов, а также техника выполнения оперативного вмешательства чрезвычайно важны не только для пластических хирургов и онкологов, но и для торакальных хирургов, которым чаще приходится сталкиваться с дефектами грудной стенки в результате инфекционно-воспалительных заболеваний.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить современные тенденции применения лоскутов большой грудной мышцы в реконструктивно-восстановительной хирургии грудной стенки при ее инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Проведен анализ доступной литературы с использованием баз данных РИНЦ, PubMed, Web of Science. Анализ 55 источников информации позволил определить наиболее актуальные вопросы по данной проблеме, а именно: особенности анатомии, кровоснабжения и аномалии больших грудных мышц; варианты лоскутов большой грудной мышцы; основные нозологии, при которых используется пластика большой грудной мышцей; осложнения применения лоскутов большой грудной мышцы.

■ АНАТОМИЯ, ОСОБЕННОСТИ И АНОМАЛИИ БОЛЬШИХ ГРУДНЫХ МЫШЦ

Большая грудная мышца (БГМ) – широкая, плоская, треугольной формы мышца, состоящая из трех частей: 1) ключичной, начинающейся от медиального участка переднего края ключицы; 2) грудинно-реберной, прикрепляющейся к латеральной и передней поверхностям всей грудины и прилегающих хрящей первых шести ребер и костным частям IV, V и VI ребер; 3) брюшной части, берущей начало от апоневроза наружной косой мышцы живота и прямой мышцы живота [1]. Три части большой грудной мышцы, соединяясь, формируют сухожилие, прикрепляющееся в бицепитальной борозде к плечевой кости. Различные анатомические варианты БГМ не являются редкостью и встречаются в шесть раз чаще, чем у любой другой мышце или группе мышц в организме [2, 3]. Редкие варианты анатомии БГМ представлены ее удвоением с образованием поверхностного и глубокого слоев [2], наличием добавочной БГМ, которая располагается между основной БГМ и малой грудной мышцей [3].

К более частым анатомическим вариантам относятся различная степень прикрепления БГМ к ребрам и груди, различный размер брюшной части или ее отсутствие, большая или меньшая степень разделения грудинно-реберной и ключичной частей, слияние ключичной части с дельтовидной мышцей, перекрест волокон обеих БГМ спереди от грудины [4]. Дефицит или отсутствие грудинно-реберной части не редкость и встречается чаще, чем отсутствие ключичной части. Данная особенность соответствует синдрому Поланда – редкому врожденному состоянию, при котором отсутствует вся мышца, чаще всего на одной стороне тела. При этом у женщин может отсутствовать и молочная железа [5]. Грудинная мышца, представленная мышечными волокнами, идущими параллельно груди, или под небольшим углом к ней, может быть вариантом БГМ или прямой мышцы живота [6]. В литературе встречается описание дополнительной хондропитрохлеарной мышцы, которая начинается от волокон БГМ и прикрепляется к медиальному надмыщелку плеча [7]. Отсутствие у хирурга знания о возможном ее существовании может изменить тактику во время оперативного вмешательства. Кроме того, наличие хондропитрохлеарной мышцы может сдавливать локтевой нерв и плечевые вены, вызывая парез и тромбоз.

R. Haladaj и соавт., изучив анатомическое строение БГМ на 40 трупах, выявили типичную структуру лишь в 63,75%

случаев. Различия касались преимущественно ключичной части БГМ: обособление ее от грудинно-ключичной части, гипотрофия, сращение с дельтовидной мышцей [8].

В 2019 году S. Douvatzemis и соавт. провели работу по обобщению данных в медицинской литературе, имеющих отношение к вспомогательным мышцам грудной стенки. Исследователями продемонстрировано, что добавочные мышцы передней грудной стенки и подмышечные мышцы считаются редкими, тем не менее вероятность встретить их в клинической практике достаточно высока, поэтому знать о них необходимо [9].

Кровоснабжение БГМ осуществляется из бассейнов трех артерий. Изучение анатомии на трупном материале позволило установить процентное соотношение участия каждой из этих артерий. D. Yang и соавт. исследовали 43 ангиограммы БГМ и установили, что 50,7% обеспечения артериальной кровью приходится на грудную ветвь торакоакромиальной артерии (ТАА), 43% – на перфорантные ветви внутренней грудной артерии (ВГА) и 6,6% – на боковую грудную артерию [10].

Исследование кадаверного материала с введением красителей в артериальное русло позволило определить границы кровоснабжения БГМ, количество ветвей главных артериальных стволов и их анастомозы [11]. Путем введения смеси окиси свинца, желатина и воды (250 мл/кг) через бедренные сосуды были сделаны ангиограммы передней грудной стенки и выделены три группы перфорантных сосудов: перфоранты зоны торакоакромиальной артерии, зоны внутренней грудной артерии и зоны латеральной грудной артерии [12].

G.R. Tobin в 1985 году, проведя исследование на 105 трупах, выделил три независимых сегмента БГМ – ключичный, грудинно-реберный и латеральный, имеющих свою изолированную систему кровоснабжения и иннервации. Это имеет непосредственное значение в клинической практике при планировании и выделении частей БГМ для реконструкции грудной стенки, сохраняя ее не востребованные для пластики части и обеспечивая функциональную целостность донорского участка [13].

■ ВАРИАНТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛОСКУТОВ БОЛЬШОЙ ГРУДНОЙ МЫШЦЫ

Согласно классификации Mathes – Nahai (1981), все мышечные лоскуты могут быть разделены по типам в зависимости от вариантов кровоснабжения [14]. Исходя из этого, БГМ относится к V типу и имеет 1 главный артериальный сосуд – грудную ветвь ТАА, а также несколько дополнительных сосудов – перфорантные ветви ВГА. Различия в вариантах формирования лоскутов БГМ, в первую очередь, связаны с различными источниками их кровоснабжения. Другим принципом классификации лоскутов БГМ является структура самого лоскута: он может быть изолированным мышечным и полнослойным кожно-подкожно-фасциально-мышечным. Кроме того, в зависимости от способа формирования лоскуты БГМ бывают перемещенными (с сохранением осевого кровоснабжения или сосудистой ножки) и свободными, требующими наложения сосудистых анастомозов с артериями и венами реципиентной зоны. Наличие двух БГМ у пациента создает условия для вариантов двустороннего использования лоскутов, а также их комбинации в зависимости от кровоснабжающих артерий.

R. Schmelzle в 1983 году, выполнив артериограммы трупов, обнаружил некоторые варианты анатомии ТАА, которые предопределили варианты формирования лоскутов БГМ: 1) лоскут с широким основанием и очень короткой артерией; 2) островковый лоскут с одним длинным сосудистым пучком посередине; 3) два альтернативных лоскута, где есть два сосудистых пучка, питающих разные части мышцы [15].

Применение изолированного лоскута БГМ имеет свои особенности. Хирургическая техника выделения изолированного лоскута БГМ на грудной ветви ТАА предусматривает мобилизацию кожно-подкожного слоя грудной стенки до уровня передней подмышечной линии, а затем отделение и самой мышцы от грудной стенки. Как отмечают N. O'Keeffe и соавт., отделение БГМ от плечевой кости увеличивает подвижность лоскута и позволяет устранить площадь дефекта до 85,36 см² [16].

Изолированный лоскут на перфорантных сосудах ВГА называется ротируемым (turnover flap) из-за разворота на 180° и применяется для ликвидации дефекта грудины и хрящевых частей ребер [17]. В отличие от лоскута на грудной ветви ТАА, где кровоснабжение осуществляется одним артериальным сосудом, в данном лоскуте имеется более двух артерий, хотя может быть и больше – в зависимости от протяженности дефекта и объема мобилизованной БГМ [18].

Определенные ограничения для применения данного вида лоскута создает ранее выполненное маммарно-коронарное шунтирование, при котором левая ВГА участвует в реваскуляризации миокарда. Считается, что в данном случае формирование мышечных лоскутов на перфорантных сосудах сопряжено с некрозом лоскута. Однако, по данным M. Marín-Guzke и соавт., даже в таких условиях важными источниками кровоснабжения левой БГМ все же остаются 2 проксимальных перфорантных ветви ВГА [19]. В принципе это сохраняет шансы на применение мышечного лоскута на данных артериях, хотя создает возможную угрозу развития still-синдрома и ишемии мышечного лоскута.

Применение полнослойных лоскутов базируется на особенностях артериального кровоснабжения данного региона. Артериальное кровоснабжение кожи и подкожной клетчатки в проекции БГМ на грудной стенке осуществляется за счет перфорантных сосудов, отходящих от ТАА, боковой грудной артерии, ВГА и межреберных артерий [20]. Исследование H. Rikimaru и соавт. показало, что участок кожи грудной стенки в составе полнослойного лоскута БГМ получает кровоснабжение из густой артериальной сети анастомозов, образованной перфорантными ветвями IV, V и VI межреберий [21].

Проведенное G.C. Cormack и B.G.H. Lamberty в 1984 году исследование по изучению вариантов кожно-фасциальных лоскутов позволило разработать и внедрить в клиническую практику кожно-мышечные лоскуты, в том числе и БГМ [22]. В первую очередь эти варианты лоскутов БГМ нашли применение в хирургии шеи и лицевой области. Их преимуществами являлись высокая мобильность, хорошее кровоснабжение и наличие кожи для устранения обширных дефектов [23].

В практическом плане с целью адекватного и верного планирования оперативного доступа для формирования полнослойного лоскута БГМ важно знать проекцию торакоакромиальной артерии и ее грудной ветви на грудной стенке. С.А. Saraceno и соавт. определяют ее как линию, соединяющую акромион лопатки и мечевидный отросток [24].

■ ОСНОВНЫЕ НОЗОЛОГИИ, ПРИ КОТОРЫХ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ПЛАСТИКА БОЛЬШОЙ ГРУДНОЙ МЫШЦЫ

В основе патологических состояний инфекционно-воспалительной этиологии лежит остеомиелит грудины и ребер. Причинами являются травма, в том числе операция (стернотомия, торакотомия), постлучевой остеорадионекроз, септицемия с поражением грудинно-ключичных сочленений.

Первоочередной задачей после устранения инфекционного очага и купирования воспалительного процесса является замещение дефекта и устранение остаточной полости грудной стенки. Расположение, анатомия и хорошее кровоснабжение определило лидирующее положение лоскутов БГМ в реконструктивно-восстановительной хирургии грудной стенки.

Посттравматический и послеоперационный (постторако-томный) остеомиелит одного ребра, как правило, не требует мышечной пластики [25]. При этом резекция двух и более ребер без нее не обходится. Формирование изолированных лоскутов БГМ осуществляется на грудной ветви ТАА [26]. Успех оперативного вмешательства зависит от полноценного удаления пораженной костной ткани, а также от надежного укрытия костных структур.

Увеличение числа оперативных вмешательств на сердце и магистральных сосудах средостения привело к увеличению количества инфекционных осложнений в области стернотомии. Постстернотомный медиастинит (ПСМ) как проявление глубокой стеральной инфекции практически всегда сопровождается остеомиелитом грудины, перихондритом и остеомиелитом ребер [27]. Резекция грудины, стернумэктомия, удаление прилежащих к грудине частей ребер, реберных дуг приводят к формированию глубоких, обширных инфицированных ран грудной стенки. В таких условиях использование металлических и синтетических имплантов ограничено и предпочтение отдается аутологичным тканям – мышцам и большому сальнику. При этом универсального способа реконструкции дефекта грудной стенки при ПСМ лоскутом БГМ не существует.

В проведенном системном обзоре и метаанализе G. Cancelli и соавт. на примере 528 пациентов с ПСМ (в 443 случаях выполнялась пластика БГМ, в 85 случаях – оментопластика) не установили связи варианта пластики с послеоперационной смертностью, а также развитием послеоперационных осложнений [28]. При этом было продемонстрировано более частое использование лоскутов БГМ, чем большого сальника.

A.S. Levy и J.A. Ascherman считают двусторонние мобилизованные кожно-мышечные лоскуты БГМ на ТАА наиболее простым и эффективным способом устранения дефекта грудной стенки после резекции грудины. Установленный вакуумный дренаж в средостение и сшитые над ним медиальные края обеих БГМ, по их мнению, способствуют скорейшему купированию ПСМ [29]. Другим вариантом является применение дубликатуры кожно-мышечных лоскутов БГМ, когда лоскут с одной стороны дезэпителизируется и укладывается в дефект грудной стенки, а затем лоскут с противоположной стороны фиксируется поверх первого П-образными швами [30].

Сохраняется дискуссия в отношении возможности применения лоскута БГМ для устранения дефекта нижней части грудной стенки. S.P. Davison считает, что это возможно только в комбинации с лоскутом прямой мышцы живота, а использование изолированной БГМ неэффективно [31]. Другие авторы, напротив, утверждают, что мобилизация БГМ от плечевой

кости с сохранением латеральной грудной артерии позволяет устранять дефект нижней части грудной стенки [32, 33].

Одностороннее применение мобилизованного лоскута БГМ на ТАА после полного отсечения от плечевой кости, ключицы и волокон прямой мышцы живота позволило А. Wuskmann и соавт. в 43 случаях пациентов с ПСМ устранить тотальный дефект грудины [34].

Ротированные изолированные лоскуты БГМ могут применяться как при отграниченных, так и при протяженных дефектах грудины. При этом в случае отграниченного процесса используется, как правило, односторонний лоскут [35, 36], при протяженных дефектах – двусторонние [37, 38].

Выполнение пластики грудной стенки двусторонними лоскутами БГМ является более предпочтительным в достижении стабильности грудной клетки, чем повторный реостеосинтез грудины [39].

F. Barbera и соавт., выполнив 73 пациентам с ПСМ пластику грудной стенки лоскутами БГМ, сделали вывод, что предоперационная вакуум-терапия облегчает и ускоряет реконструктивную операцию, хотя и не влияет на частоту осложнений и общий успех реконструкции. Лоскут БГМ представляет собой надежный пластический материал даже без использования предоперационной вакуум-терапии [40].

Заслуживающей интереса представляется работа Н.Р. Mullykangas и соавт., в которой представлен вариант применения лоскутов БГМ при ПСМ в сочетании с кожно-фасциальным лоскутом на перфорантной ветви ВГА. Показанием к комбинированной пластике был дефицит кожи для покрытия мобилизованного лоскута БГМ [41].

Гнойный артрит грудинно-ключичного сочленения (ГКС) является хирургической патологией, требующей резекции костных образований и последующей реконструктивно-восстановительной операции. Незаменимой в данном случае является БГМ. Для ликвидации дефекта грудной стенки в проекции ГКС применяются различные варианты мобилизованных лоскутов БГМ, основанные на принципах ее анатомического строения и кровоснабжения.

Ј. Ороку-Агуеман и соавт. выделяют 5 видов мышечных пластик: 1) полностью вся БГМ на ТАА, в том числе с отсечением мышцы от плечевой кости; 2) частичный лоскут БГМ с пересечением ТАА, когда кровоснабжение сохранено за счет перфорантных ветвей ВГА; 3) расщепленный лоскут на ТАА, а перфорантные ветви ВГА пересекаются, БГМ от плечевой кости не отделяется; 4) частичный «островковый» лоскут БГМ на изолированной ветви ТАА, БГМ отсекается от ключичной и грудинной частей; 5) частичный «островковый» лоскут БГМ на изолированной дельтовидной ветви ТАА, БГМ отсекается от ключичной и грудинной частей [42].

В случаях обширных дефектов верхней части грудной стенки, зоны ГКС эффективным может быть сочетание мышечной и кожной пластики: применение лоскутов БГМ и ромбовидная кожная пластика или кожная пластика V-Y лоскутами [43, 44].

Особого внимания заслуживает лечение пациентов с туберкулезным поражением ГКС. Применение лоскутов БГМ у таких пациентов входит в стратегию лечения, разработанную и опубликованную В. Deng и соавт. в 2012 году и позволившую добиться первичного излечения у 113 из 120 пациентов [45].

W.J. Kim и соавт. считают, что даже небольшие дефекты грудной стенки после иссечения туберкулезных абсцессов

требуют пластической реконструкции с помощью мышечных лоскутов БГМ [46].

Лучевая терапия опухолевых заболеваний грудной стенки может послужить причиной развития постлучевого остеорадионекроза с образованием хронических язв и постлучевого остеомиелита грудины и ребер, лечение которых может быть одно- или двухэтапным, но с обязательным реконструктивно-восстановительным компонентом – мышечным лоскутом [47].

Радикальная мастэктомия сопровождается удалением БГМ. Лучевое воздействие на ткани грудной стенки в комплексном лечении рака молочной железы неизбежно отрицательно сказывается на структуре мышечных волокон БГМ противоположной стороны, в связи с чем применение лоскутов БГМ для реконструкции грудной стенки при остеорадионекрозе является ограниченным [48].

Тем не менее описаны случаи успешного лечения пациентов с помощью лоскутов БГМ. Полнослойный лоскут БГМ на ТАА успешно применен у пациента 84 лет с радиационно-индуцированной саркомой рукоятки грудины [49].

■ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОСКУТОВ БОЛЬШОЙ ГРУДНОЙ МЫШЦЫ

Применение лоскутов БГМ может сопровождаться нежелательными последствиями, среди которых выделяют осложнения со стороны самого трансплантата и послеоперационной раны, а также осложнения со стороны органов грудной клетки и донорской зоны.

Одним из частых нежелательных последствий пластики полнослойными лоскутами БГМ является частичный или тотальный некроз трансплантата. Проведенное исследование P.J. Moloy и соавт. выявило, что некроз может быть обусловлен атеросклеротическим поражением грудной ветви ТАА. При этом изучение трупного материала показало, что диаметр латеральной артерии груди превышает таковой грудной ветви ТАА. Авторы высказывают предположение, что латеральная артерия груди может кровоснабжать полнослойный лоскут самостоятельно, без участия грудной ветви ТАА [50].

Систематический обзор публикаций (174 пациента за период с 1989 г. по 2016 г.) был посвящен применению перфорантных лоскутов на сосудистой ножке в реконструкции грудной стенки. Осложнения были выявлены у 9,9% больных и включали в себя в основном расхождение швов раны (4,4%) и гематому/серому (в 2,2% случаев). Тотальный некроз лоскута был у 1 пациента (0,5%), и частичный некроз трансплантата – у 2 пациентов (1,1%) [51].

Применение вакуум-терапии в послеоперационном периоде после пластики лоскутами БГМ приводит к снижению частоты осложнений (образования гематом, сером, инфицирования) с 29,2% до 12,5% [52, 53].

G.N. Kamel и соавт., сравнивая группы пациентов с одно- и двусторонними мышечными пластиками, выявили увеличение частоты некроза тканей у пациентов с пластикой односторонним ротированным лоскутом БГМ (19,4 %) по сравнению с двусторонним (3,5 %, $p = 0,021$) [36]. В то же время односторонняя пластика БГМ сопровождается меньшим риском развития осложнений, в частности гематом ($P = 0,0079$), и необходимости в ревизии места операции, а также более коротким сроком пребыванием в стационаре [18]. Авторы

считают, что следует отдать предпочтение молатеральному лоскуту, так как при одинаковой эффективности применения по сравнению с двусторонним он гарантирует сохранение функции мышцы и возможностью использования ее в случае неэффективности пластики [18].

Эндоскопическое формирование лоскута БГМ, по мнению С.Н. Lin, позволяет лучше визуализировать зоны прикрепления ее к груди, ребрам и ключице, более безопасно проводить мобилизацию изолированного лоскута, что приводит к снижению риска развития гематом в послеоперационном периоде. Частота гематом при этом составляет 7,8% [54].

Снижение функции верхней конечности встречается до 47,7% случаев при двусторонней мышечной пластике лоскутами БГМ [55]. Резекция области грудинно-ключичного сочленения сопровождается снижением функции верхней конечности на 20% и более [55].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большая грудная мышца претендует на то, чтобы считать ее универсальным пластическим материалом для устранения дефектов грудной стенки при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Она объемная, мобильная и хорошо кровоснабжаемая. В качестве как изолированного, так и полнослойного лоскутов БГМ позволяет заполнять остаточное пространство после обширных резекций грудины и ребер и в определенной степени стабилизировать каркас грудной клетки. Полнослойные лоскуты способствуют в том числе и восстановлению кожного покрова.

Дифференцированный подход к выбору варианта пластики дефектов грудной стенки с помощью различных лоскутов БГМ способствует улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов реконструктивно-восстановительных вмешательств у этой тяжелой категории пациентов. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. М.А. Медведчиков-Ардия – сбор и обработка научного материала, написание текста; Е.А. Корымасов – разработка концепции исследования, редактирование текста. А.С. Беньян – редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. M.A. Medvedchikov-Ardiya – has been responsible for scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript; E.A. Korymasov – developed the study concept, performed detailed manuscript editing and revision. A.S. Benyan – performed detailed manuscript editing and revision. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Marx RE, Smith BR. An improved technique for development of the pectoralis major myocutaneous flap. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990;48(11):1168-80. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(90\)90533-8](https://doi.org/10.1016/0278-2391(90)90533-8)
- Ilicheva VN, Sokolov DA, Semenov SN. Rare variants of human pectoralis major muscles aberrations. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2011;18(2):63-64. (In Russ.). [Ильичева В.Н., Соколов Д.А., Семенов С.Н. Редкие варианты аномалий большой грудной мышцы человека. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2011;18(2):63-64]. EDN SNMSMV
- Kim PW. Variations in the anterior thoracic wall with sternalis muscle and accessory pectoralis major muscle. *Surg Radiol Anat.* 2022;44(5):785-790. <https://doi.org/10.1007/s00276-022-02923-w>
- Burley H, Georgiev GP, Iwanaga J, et al. An unusual finding of the pectoralis major muscle: decussation of sternal fibers across the midline. *Anat Cell Biol.* 2020;53(4):505-508. <https://doi.org/10.5115/acb.20.058>
- Tafti D, Cecava ND. Poland Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 30335292
- Akyurek U, Caragacianu D, Akyurek M. Sternalis is muscle: An anatomic variation and its clinical implications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020;73(11):2084-2085. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2020.08.004>

- Costa FA, Baptista JDS. The pectoralis quartus and chondro-epitrochlearis combined muscle variation: description and surgical relevance. *Autops Case Rep.* 2020;10(2):e2020151. <https://doi.org/10.4322/acr.2020.151>
- Haladaj R, Wysiadecki G, Clarke E, et al. Anatomical Variations of the Pectoralis Major Muscle: Notes on Their Impact on Pectoral Nerve Innervation Patterns and Discussion on Their Clinical Relevance. *Biomed Res Int.* 2019;2019:6212039. <https://doi.org/10.1155/2019/6212039>
- Douvetzemis S, Natsis K, Piagkou M, et al. Accessory muscles of the anterior thoracic wall and axilla. Cadaveric, surgical and radiological incidence and clinical significance during breast and axillary surgery. *Folia Morphol (Warsz).* 2019;78(3):606-616. <https://doi.org/10.5603/FM.a2019.0005>
- Yang D, Marshall G, Morris SF. Variability in the vascularity of the pectoralis major muscle. *J Otolaryngol.* 2003;32(1):12-5. <https://doi.org/10.2310/7070.2003.35357>
- Kovacević P, Ugrenović S, Kovacević T. Vascularisation of pectoralis major myocutaneous flap: anatomical study in human fetuses and cadavers. *Bosn J Basic Med Sci.* 2008;8(2):183-7. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2008.2979>
- Geddes CR, Tang M, Yang D, Morris SF. An assessment of the anatomical basis of the thoracoacromial artery perforator flap. *Can J Plast Surg.* 2003;11(1):23-7. <https://doi.org/10.1177/229255030301100102>

13. Tobin GR. Pectoralis major segmental anatomy and segmentally split pectoralis major flaps. *Plast Reconstr Surg*. 1985;75(6):814-24. <https://doi.org/10.1097/00006534-198506000-00009>
14. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg*. 1981;67(2):177-87.
15. Schmelzle R. Die Significance of the arterial supply for the formation of the pectoralis major island flap. (In German). [Bedeutung der arteriellen Versorgung für die Gestaltung des Pectoralis major-Insellappens]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 1983;15(2):109-12.
16. O'Keeffe N, Concannon E, Stanley A, et al. Cadaveric evaluation of sternal reconstruction using the pectoralis muscle flap. *ANZ J Surg*. 2019;89(7-8):945-949. <https://doi.org/10.1111/ans.15268>
17. Bagheri R, Tashnizi MA, Haghi SZ, et al. Therapeutic Outcomes of Pectoralis Major Muscle Turnover Flap in Mediastinitis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;48(4):258-64. <https://doi.org/10.5090/kjtc.2015.48.4.258>
18. Lo Torto F, Turriziani G, Donato C, et al. Deep sternal wound infection following cardiac surgery: A comparison of the monolateral with the bilateral pectoralis major flaps. *Int Wound J*. 2020;17(3):683-691. <https://doi.org/10.1111/iwj.13324>
19. Marín-Guzke M, Sánchez-Olaso A, Fernández-Camacho FJ. The alternative supply of the pectoralis major flap based medially in cases with previous surgical use of the internal thoracic artery: an anatomical study. *Surg Radiol Anat*. 2005;27(4):340-6. <https://doi.org/10.1007/s00276-005-0333-8>
20. Park HD, Min YS, Kwak HH, et al. Anatomical study concerning the origin and course of the pectoral branch of the thoracoacromial trunk for the pectoralis major flap. *Surg Radiol Anat*. 2004;26(6):428-32. <https://doi.org/10.1007/s00276-004-0273-8>
21. Rikimaru H, Kiyokawa K, Inoue Y, Tai Y. Three-dimensional anatomical vascular distribution in the pectoralis major myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115(5):1342-52; discussion 1353-4. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000156972.66044.5c>
22. Cornack GC, Lamberty BG. A classification of fascio-cutaneous flaps according to their patterns of vascularisation. *Br J Plast Surg*. 1984;37(1):80-7. [https://doi.org/10.1016/0007-1226\(84\)90049-3](https://doi.org/10.1016/0007-1226(84)90049-3)
23. Miller LE, Stubbs VC, Silberthau KB, et al. Pectoralis major muscle flap use in a modern head and neck free flap practice. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(4):102475. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102475>
24. Saraceno CA, Santini H, Endicott JN, et al. The pectoralis major myocutaneous flap: an angiographic study. *Laryngoscope*. 1983;93(6):756-9. PMID: 6855399
25. Fujita T, Kataoka Y, Hanaoka J, et al. Costochondritis and Osteomyelitis of the Ribs after Intercostal Thoracotomy. *Kyobu Geka*. 2020;73(2):117-119. PMID: 32393718
26. Koshak SF, Belyak OV, Petrishin OS et al. Chronic osteomyelitis and chondritis of the ribs and sternum: diagnosis and surgical treatment. *Ukrains'kii morfologichnii al'manakh*. 2010;8(2):104-105. (In Russ.). [Кошак С.Ф., Беляк О.В., Петришин О.С., и др. Хронический остеомиелит и хондрит ребер и грудины: диагностика и хирургическое лечение. Украинский морфологический альманах. 2010;8(2):104-105]. EDN RPYUPN
27. Hever P, Singh P, Eiben I, et al. The management of deep sternal wound infection: Literature review and reconstructive algorithm. *JPRAS Open*. 2021;28:77-89. <https://doi.org/10.1016/j.jpra.2021.02.007>
28. Cancelli G, Alzghari T, Dimagli A, et al. Mortality after sternal reconstruction with pectoralis major flap vs omental flap for postsurgical mediastinitis: A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2022;37(12):5263-5268. <https://doi.org/10.1111/jocs.17189>
29. Levy AS, Ascherman JA. Sternal Wound Reconstruction Made Simple. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(11):e2488. <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000002488>
30. Mitish VA, Usu-Vuyyu OYu, Paskhalova YuS, et al. Experience in surgical treatment of chronic postoperative osteomyelitis of the sternum and ribs after minimally invasive myocardial revascularization. *Wounds and wound infections. Journal named after prof. B.M. Kostyuchenok*. 2015;2:46-58. (In Russ.). [Митиш В.А., Усу-Вуйю О.Ю., Пасхалова Ю.С., и др. Опыт хирургического лечения хронического послеоперационного остеомиелита грудины и ребер после минимальноинвазивной реваскуляризации миокарда. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка. 2015;2:46-58].
31. Davison SP, Clemens MW, Armstrong D, et al. Sternotomy wounds: rectus flap versus modified pectoral reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(4):929-934. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000253443.09780.0f>
32. Kaul P. Sternal reconstruction after post-sternotomy mediastinitis. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):94. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0656-7>
33. Li EN, Goldberg NH, Slezak S, Silverman RP. Split pectoralis major flaps for mediastinal wound coverage: a 12-year experience. *Ann Plast Surg*. 2004;53(4):334-7. <https://doi.org/10.1097/01.sap.0000120684.64559.49>
34. Wyckman A, Abdelrahman I, Steinvall I, et al. Reconstruction of sternal defects after sternotomy with postoperative osteomyelitis, using a unilateral pectoralis major advancement muscle flap. *Sci Rep*. 2020;10(1):8380. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65398-y>
35. Coltro PS, Farina Junior JA. The role of the unilateral pectoralis major muscle flap in the treatment of deep sternal wound infection and dehiscence. *J Card Surg*. 2022;37(8):2315-2316. <https://doi.org/10.1111/jocs.16564>
36. Kamel GN, Jacobson J, Rizzo AM, et al. Analysis of Immediate versus Delayed Sternal Reconstruction with Pectoralis Major Advancement Versus Turnover Muscle Flaps. *J Reconstr Microsurg*. 2019;35(8):602-608. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688760>
37. Chen C, Gao Y, Zhao D, et al. Deep sternal wound infection and pectoralis major muscle flap reconstruction: A single-center 20-year retrospective study. *Front Surg*. 2022;9:870044. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.870044>
38. Piwnica-Worms W, Azoury SC, Kozak G, et al. Flap Reconstruction for Deep Sternal Wound Infections: Factors Influencing Morbidity and Mortality. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(5):1584-1590. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.12.014>
39. Zeitani J, Pompeo E, Nardi P, et al. Early and long-term results of pectoralis muscle flap reconstruction versus sternal rewiring following failed sternal closure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(6):e144-50. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt080>
40. Barbera F, Lorenzetti F, Marsili R, et al. The Impact of Preoperative Negative-Pressure Wound Therapy on Pectoralis Major Muscle Flap Reconstruction for Deep Sternal Wound Infections. *Ann Plast Surg*. 2019;83(2):195-200. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001799>
41. Myllykangas HP, Mustonen PK, Halonen JK, Berg LT. Modified internal mammary artery perforator flap in treatment of sternal wound complications. *Scand Cardiovasc J*. 2018;52(5):275-280. <https://doi.org/10.1080/14017431.2018.1546897>
42. Opoku-Agyeman J, Matera D, Simone J. Surgical configurations of the pectoralis major flap for reconstruction of sternoclavicular defects: a systematic review and new classification of described techniques. *BMC Surg*. 2019;19(1):136. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0604-7>
43. Jo GY, Yoon JM, Ki SH. Reconstruction of a large chest wall defect using bilateral pectoralis major myocutaneous flaps and V-Y rotation advancement flaps: a case report. *Arch Plast Surg*. 2022;49(1):39-42. <https://doi.org/10.5999/aps.2021.01368>
44. Thng CB, Kok YO, Feng J, Wong AW. Single stage chest wall soft tissue reconstruction with ipsilateral pectoralis major turnover flap, rhomboid skin flap, and inferior nipple transposition. *J Surg Case Rep*. 2022(12):rjac553. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjac553>
45. Deng B, Tan QY, Wang RW, et al. Surgical strategy for tubercular abscess in the chest wall: experience of 120 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(6):1349-52. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr209>
46. Kim WJ, Kim WS, Kim HK, Bae TH. Reconstruction of Small Chest Wall Defects Caused by Tubercular Abscesses Using Two Different Flaps. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(5):e249-e251. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.04.019>
47. Zhou Y, Zhang Y. Single-versus 2-stage reconstruction for chronic post-radiation chest wall ulcer: A 10-year retrospective study of chronic

radiation-induced ulcers. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14567. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014567>

48. Malathi L, Das S, Nair JTK, Rajappan A. Chest wall reconstruction: success of a team approach-a 12-year experience from a tertiary care institution. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;36(1):44-51. <https://doi.org/10.1007/s12055-019-00841-y>

49. Bao TH, Bains MS, Shahzad F, et al Canyons and Volcanoes: The Effects of Radiation on the Chest Wall. *Ann Thorac Surg*. 2021;112(6):e415-e418. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.03.003>

50. Moloy PJ, Gonzales FE. Vascular anatomy of the pectoralis major myocutaneous flap. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;112(1):66-9. <https://doi.org/10.1001/archotol.1986.03780010068012>

51. Florczak AS, Chaput B, Herlin C, et al. The Use of Pedicled Perforator Flaps in Chest Reconstruction: A Systematic Review of Outcomes and Reliability. *Ann Plast Surg*. 2018;81(4):487-494. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001466>

52. Myllykangas HM, Halonen J, Husso A, Berg LT. Decreasing complications of pectoralis major muscle flap reconstruction with two modalities of negative pressure wound therapy. *Scand J Surg*. 2022;111(1):14574969211043330. <https://doi.org/10.1177/14574969211043330>

53. Song F, Liu Z. Bilateral-pectoral major muscle advancement flap combined with vacuum-assisted closure therapy for the treatment of deep sternal wound infections after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):227. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01264-2>

54. Lin CH, Lin CH, Tsai FC, Lin PJ. Unilateral Pedicled Pectoralis Major Harvested by Endoscopic-Assisted Method Achieves Adequate Management of Sternal Infection and Mediastinitis. *J Reconstr Microsurg*. 2019;35(9):705-712. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1695089>

55. Mezheritsky EP, Sobolevsky VA. Function of the upper limbs after resection of the chest wall. *Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin*. 2019;11(4):47-52. (In Russ.). [Межецкий Э.П., Соболевский В.А. Функция верхних конечностей после резекции каркаса грудной стенки. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2019;11(4):47-52].