

Уральский МЕДИЦИНСКИЙ журнал

Рецензируемый научно-практический
журнал открытого доступа

Ural Medical Journal

Peer-reviewed open access scientific
and practical journal

2025
24 | 1

УМЖ

UMJ

Учредитель и издатель

Уральский государственный медицинский университет,
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Контакты редакции

Адрес: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Тел.: + 7 (343) 214-85-65

E-mail: umjusmu@ya.ru

Сайт: umjusmu.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ЭЛ № ФС 77 - 87080 от 22.04.2024.

Журнал не маркируется знаком информационной продукции в соответствии с п. 2 ст. 1 федерального закона РФ № 436-ФЗ от 29.12.2010 как содержащий научную информацию.

Дата выхода в свет 04.03.2025. Формат 60×84 1/8. Уч.-изд. л. 14,6. Объем данных 4,1 Мб.

Редакция

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

И. В. Вахлова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

Редактор по статистике

Е. Г. Бабыкина, PhD, Лилль, Франция

Редакционная коллегия

С. Т. Абдрахманова, д-р мед. наук, проф., Астана, Казахстан

В. А. Анохин, д-р мед. наук, проф., Казань, Россия

А. А. Астахов, д-р мед. наук, доц., Челябинск, Россия

В. В. Базарный, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

А. А. Баранов, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия

Е. А. Волокитина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

Е. С. Ворошила, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия

З. У. Геворкян, канд. мед. наук, доц., Ереван, Армения

Е. З. Голухова, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия

Д. Ю. Гребнев, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия

В. В. Дарвин, д-р мед. наук, проф., Сургут, Россия

А. Т. Джурабекова, д-р мед. наук, проф., Самарканд, Узбекистан

А. И. Долгушина, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

О. М. Драпкина, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия

О. М. Дроздова, д-р мед. наук, проф., Кемерово, Россия

Н. В. Изможерова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

Н. В. Исаева, д-р мед. наук, проф., Пермь, Россия

Е. Л. Казачков, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

Э. А. Казачкова, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

А. К. Катарбаев, д-р мед. наук, Алматы, Казахстан

А. И. Кузин, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

А. В. Куликов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

С. М. Кутепов, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, Екатеринбург, Россия

О. И. Летяева, д-р мед. наук, доц., Челябинск, Россия

И. Ю. Макаров, д-р мед. наук, проф., Благовещенск, Россия

Д. З. Мамарасулова, д-р мед. наук, доц., Андижан, Узбекистан
А. М. Мурадов, д-р мед., проф., Душанбе, Таджикистан
А. П. Надеев, д-р мед. наук, проф., Новосибирск, Россия
Л. С. Намазова-Баранова, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Т. А. Обоскалова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Дж. Олсен, MD, DMSc, Копенгаген, Дания
Н. Б. Перунова, д-р мед. наук, доц., проф. РАН, Оренбург, Россия
А. А. Попов, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. В. Римашевский, д-р мед. наук, доц., Минск, Беларусь
С. П. Рубникович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН Беларуси, Минск, Беларусь
А. У. Сабитов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. Ю. Севостьянова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
А. В. Слободенюк, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Д. А. Сычёв, д-р мед. наук, проф., проф. РАН, акад. РАН, Москва, Россия
Д. Ю. Усачёв, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
М. А. Уфимцева, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
А. Ж. Хамраев, д-р мед. наук, проф., Ташкент, Узбекистан
З. Р. Хисматуллина, д-р мед. наук, проф., Уфа, Россия
Н. А. Цап, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
С. А. Чернядьев, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
И. И. Шапошник, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
Кунлин Шен, MD, PhD, проф., иностр. чл. РАН, Пекин, Китай
О. А. Якубова, д-р мед. наук, доц., Андижан, Узбекистан

Редакционный совет

М. А. Аксельров, д-р мед. наук, доц., Тюмень, Россия
Д. Ю. Борзунов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Т. О. Бродовская, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. П. Вавилова, д-р мед. наук, проф., Кемерово, Россия
Д. А. Валишин, д-р мед. наук, проф., Уфа, Россия
Е. М. Вишнёва, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
А. В. Жияков, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
О. Д. Константинова, д-р мед. наук, проф., Оренбург, Россия
О. В. Корякина, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
И. Ю. Маклакова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
Д. М. Максимов, канд. мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
Г. Б. Мальгина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. А. Мелкозёрова, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
А. А. Москалёв, д-р биол. наук, доц., проф. РАН, чл.-кор. РАН, Сыктывкар, Россия
М. В. Надеждина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
М. В. Нестерова, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
С. В. Сазонов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. Г. Смоленская, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
В. И. Стародубов, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Ю. Б. Хаманова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
О. М. Хромцова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
С. А. Царькова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Ю. С. Шишкова, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

Литературный редактор

К. А. Поташев, бакалавр издательского дела, магистр истории искусств, Екатеринбург, Россия

Дизайнер

Е. В. Ровнушкина, специалист книжного дела, магистр техники и технологии, Екатеринбург, Россия

Founder and Publisher

Ural State Medical University, 3, Repina Street, Ekaterinburg,
620028, Russia

Editorial Office

Address: 3, Repina Street, Ekaterinburg, 620028, Russia

Phone: + 7 (343) 214-85-65

E-mail: umjusmu@ya.ru

Web: umjusmu.ru

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media. Mass Media Registration Certificate EL No. FS 77 - 87080 (ЭЛ № ФС 77 - 87080) dated 22 April 2024.

The Journal is not marked with the Sign of Information Products in accordance with Paragraph 2 of Article 1 of the Federal Law of the Russian Federation No. 436-FZ of December 29, 2010 as containing scientific information.

Editorial Team

Editor-in-Chief

O. P. Kovtun, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Ekaterinburg, Russia

Deputy Editor

I. V. Vakhlova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

Statistical Editor

G. Babykina, PhD, Lille, France

Editorial Board

S. T. Abdrakhmanova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana, Kazakhstan

V. A. Anokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan, Russia

A. A. Astakhov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chelyabinsk, Russia

V. V. Bazarnyi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

A. A. Baranov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

E. A. Volokitina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

E. S. Voroshilina, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia

Z. U. Gevorkyan, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Yerevan, Armenia

E. Z. Golukhova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

D. Yu. Grebnev, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia

V. V. Darwin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Surgut, Russia

A. T. Djurabekova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samarkand, Uzbekistan

A. I. Dolgushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

O. M. Drapkina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

O. M. Drozdova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo, Russia

N. V. Izmozherova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

N. V. Isaeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Perm, Russia

E. L. Kazachkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

E. A. Kazachkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

A. K. Katarbaev, Dr. Sci. (Med.), Almaty, Kazakhstan

A. I. Kuzin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

A. V. Kulikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

S. M. Kutevov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of RAS, Ekaterinburg, Russia

O. I. Letyaeva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chelyabinsk, Russia

I. Yu. Makarov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Blagoveshchensk, Russia

D. Z. Mamarasulova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Andijan, Uzbekistan
A. M. Muradov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Dushanbe, Tajikistan
A. P. Nadeev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk, Russia
L. S. Namazova-Baranova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
T. A. Oboskalova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
J. Olesen, MD, DMSc, Copenhagen, Denmark
N. B. Perunova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., RAS Prof., Orenburg, Russia
A. A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
U. V. Rymasheuski, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Minsk, Belarus
S. P. Rubnikovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresp. Memb. of NAS of Belarus, Minsk, Belarus
A. U. Sabitov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. Yu. Sevostyanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
A. V. Slobodenyuk, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
D. A. Sychev, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
D. Yu. Usachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
M. A. Ufimtseva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
A. Zh. Khamraev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent, Uzbekistan
Z. R. Khismatullina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ufa, Russia
N. A. Tsap, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
S. A. Chernyadyev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
I. I. Shaposhnik, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia
Kunling Shen, MD, PhD, Prof., Foreign Member of RAS, Beijing, China
O. A. Yakubova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Andijan, Uzbekistan

Editorial Council

M. A. Akselrov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Tyumen, Russia
D. Yu. Borzunov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
T. O. Brodovskaya, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
V. P. Vavilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo, Russia
D. A. Valishin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ufa, Russia
E. M. Vishneva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
A. V. Zhilyakov, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
O. D. Konstantinova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg, Russia
O. V. Koryakina, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
I. Yu. Maklakova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
D. M. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
G. B. Malgina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. A. Melkozerova, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
A. A. Moskalev, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., RAS Prof., Corresponding Member of RAS, Syktyvkar, Russia
M. V. Nadezhkina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
M. V. Nesterova, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
S. V. Sazonov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
V. I. Starodubov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
U. B. Khamanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
O. M. Khromtsova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
S. A. Tsarkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
Yu. S. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

Copy Editor

K. A. Potashev, Bachelor (Pub.), Master (Art Hist.), Ekaterinburg, Russia

Designer

E. V. Rovnushkina, Specialist (Pub.), Master (Eng. Tech.), Ekaterinburg, Russia

Содержание

<i>Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. А. Курьиндина, Е. И. Гаврилова, М. А. Шамбатов, В. М. Бахтин</i> Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии у мультиморбидных пациентов.....	7
<i>С. В. Баринов, О. В. Лазарева, Ю. И. Тирская, Т. В. Кадына, Ю. И. Чуловский, Е. А. Хорошкин, Л. Л. Шкабарня, А. Н. Эллерт, И. И. Сидорина</i> Клинико-анамнестические и диагностические особенности у пациенток с эндометриозом различных стадий и локализации.....	26
<i>Е. В. Аршин, Д. А. Горшков, М. А. Радощёкин, О. В. Хлынова</i> Доклиническая стадия гонартроза. Перспективы ранней хондропротективной терапии	39
<i>Е. А. Пиругина</i> Роль показателей функции эндотелия и системы гемостаза в патогенезе развития розацеа.....	50
<i>Е. Б. Вахитова, О. М. Хромцова, М. В. Архипов, Я. Г. Божко</i> Влияние частоты сердечных сокращений на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	59
<i>Е. В. Сафина, И. А. Плотникова, В. Л. Зеленцова, О. И. Мышинская, О. Л. Малых</i> Проблема распространенности болезней почек у детей в контексте официальной статистики и специализированного приема нефролога	70
<i>Е. П. Гурковская, Е. В. Федорова, Е. А. Серкова-Холмская, М. А. Уфимцева</i> Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья студенческой молодежи.....	83
<i>К. В. Анисимов, С. С. Галкин, А. В. Анисимова, Н. А. Шамалов</i> Анализ причин несвоевременного вызова бригады скорой медицинской помощи у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.....	93
<i>С. С. Галкин, К. В. Анисимов, А. С. Гунченко, А. Ю. Иконникова, М. А. Шапкин, А. В. Анисимова, Т. В. Наседкина</i> Клинико-патогенетические факторы риска инсульта у пациентов с неуточненным (криптогенным) патогенетическим вариантом ишемического инсульта согласно критериям TOAST	108
<i>Г. А. Мороз, Р. А. Труфаненко, Л. М. Гринберг, Р. Б. Бердников, И. Г. Данилова, Н. Д. Сорокина, Л. З. Абдурагимова, И. Б. Хлынов</i> Роль морфологического исследования в диагностике хронического аутоиммунного гастрита: обзор литературы.....	123
<i>В. Ю. Цепелев, И. О. Масалева, Н. В. Болдина, О. В. Полякова, С. В. Гунов</i> Современные методы фармакологической коррекции диабетической полинейропатии.....	142
<i>А. П. А. Форстер, Э. Й. В. ван Сомерен, А. И. Пак, Р. Хубер, М. Х. Шмидт, К. Л. А. Бассетти</i> (перевод на русский язык Е. Р. Лебедевой) Здоровье сна	159

Contents

<i>Nadezhda I. Izmozherova, Artem A. Popov, Anna A. Kuryndina, Elena I. Gavrilova, Muraz A. Shambatov, Viktor M. Bakhtin</i> Analysis of Pharmacotherapy of Arterial Hypertension in Multimorbid Patients.....	7
<i>Sergey V. Barinov, Oksana V. Lazareva, Yuliya I. Tirskeya, Tatyana V. Kadtsyna, Yuriy I. Tshulovsky, Yegor A. Khoroshkin, Lyudmila L. Shkabarnya, Alyona N. Ellert, Irina I. Sidorina</i> Clinical, Anamnestic and Diagnostic Features of Patients with Different Stages and Localization of Endometriosis.....	26
<i>Evgeny V. Arshin, Danil A. Gorshkov, Mikhail A. Radoshchekin, Olga V. Khlynova</i> Substantiation of the Preclinical Stage of Gonarthrosis. Prospects for Early Chondroprotective Therapy.....	39
<i>Elena A. Pirugina</i> The Role of Endothelial Function Indicators and the Hemostasis System in the Pathogenesis of Rosacea Development	50
<i>Ekaterina B. Vakhitova, Oksana M. Khromtsova, Mikhail V. Arkhipov, Yakov G. Bozhko</i> The Effect of Heart Rate on Quality of Life in Patients with Chronic Heart Failure.....	59
<i>Elena V. Safina, Inga A. Plotnikova, Vera L. Zelentsova, Olga I. Myshinskaya, Olga L. Malykh</i> The Problem of the Prevalence of Kidney Diseases in Children in the Context of Official Statistics and a Specialized Appointment with a Nephrologist	70
<i>Evgenia P. Gurkovskaya, Ekaterina V. Fedorova, Elizaveta A. Serkova-Kholmskaya, Marina A. Ufimtseva</i> Medical and Social Aspects of Reproductive Health of Students	83
<i>Kirill V. Anisimov, Sergey S. Galkin, Anastasia V. Anisimova, Nikolay A. Shamalov</i> Causes for Ambulance Calling Delays in Patients with Stroke	93
<i>Sergei S. Galkin, Kirill V. Anisimov, Anastasia S. Gunchenko, Anna Yu. Ikonnikova, Michael A. Shapkin, Anastasia V. Anisimova, Tatiana V. Nasedkina</i> Clinical and Genetic Risk Factors in Patients with an Unspecified (Cryptogenic) Pathogenetic Variant According to the TOAST Criteria	108
<i>Gleb A. Moroz, Roman A. Trufanenko, Lev M. Grinberg, Roman B. Berdnikov, Irina G. Danilova, Natalia D. Sorokina, Leyla Z. Abduragimova, Igor B. Khlynov</i> The Role of Morphological Examination in The Diagnosis of Chronic Autoimmune Gastritis: A Literature Review.....	123
<i>Vasily Yu. Tsepelev, Irina O. Masaleva, Natalia V. Boldina, Olga V. Polyakova, Stanislav V. Gunov</i> Modern Methods of Pharmacological Correction of Diabetic Polyneuropathy.....	142
<i>Albrecht P.A. Vorster, Eus J. W. van Someren, Allan I. Pack, Reto Huber, Markus H. Schmidt, Claudio L. A. Bassetti (Russian Translation E. R. Lebedeva)</i> Sleep Health.....	159

УДК 615.2:616.12-008.331

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.7><https://elibrary.ru/BOTFNT>

Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии у мультиморбидных пациентов

Надежда Владимировна Изможерова, Артём Анатольевич Попов,
Анна Андреевна Курындина, Елена Игоревна Гаврилова,
Мураз Акбар оглы Шамбатов✉, Виктор Михайлович Бахтин

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ Muraz.shambatov@rambler.ru

Аннотация

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) — самое частое хроническое неинфекционное заболевание. Выявление АГ увеличивается с возрастом — более 60 % и 75 % у людей старше 60 и 75 лет соответственно.

Цель исследования — оценить адекватность ведения амбулаторных мультиморбидных пациентов с АГ разных возрастных групп.

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование 323 амбулаторных пациентов (92 (28,5 %) мужчин и 231 (71,5 %) женщины) с верифицированным диагнозом АГ. Выборка разделена на 3 возрастные группы: 1 — средний возраст; 2 — пожилой возраст; 3 — старческий возраст. Оценены частота достижения целевых значений артериального давления (АД), структура антигипертензивной терапии и частота назначения гиполипидемической терапии, антиагрегантов.

Результаты. Тяжесть АГ не различалась в зависимости от возраста. В группах 2 и 3 у пациентов преобладал очень высокий уровень кардиоваскулярного риска. В структуре антигипертензивной терапии во всех группах преобладали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (94,1 %). Частота назначения антагонистов кальция возрастала в старших возрастных группах. Большинство пациентов получало антигипертензивную терапию ежедневно. При этом целевые уровни АД достигнуты преимущественно по уровням систолического АД (60 %), только в 22 % случаев по уровням диастолического АД. Липид-снижающую терапию и антиагреганты преимущественно получали пациенты старших возрастных групп.

Обсуждение. Полученные результаты согласуются с данными предшествующих исследований и могут быть экстраполированы на общую популяцию.

Заключение. АГ у лиц пожилого и старческого возраста ассоциируется с высоким уровнем коморбидности и большей долей лиц с очень высоким уровнем кардиоваскулярного риска. Достижение целевых уровней АД в старших возрастных группах возможно в случае назначения комбинированной терапии. Сочетание АГ с клиническими проявлениями атеросклероза или гиперхолестеринемией требует своевременного назначения комбинированной антигипертензивной, липид-снижающей и антитромбоцитарной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амбулаторное лечение, мультиморбидность, антигипертензивная терапия, пожилые

Благодарности. Авторы выражают благодарность Е. В. Вихаревой, Я. А. Горевой, А. В. Дубининой, К. Л. Ждановой, А. И. Журавлевой, А. И. Ивасенко, Д. Д. Козловой, О. Е. Красноперовой, Т. С. Крючковой, В. О. Ледневой, К. С. Лебединцева, К. Т. Манурина, А. М. Сайфуллиной, Н. Ю. Туканову, М. С. Цимлянской, О. Ю. Шаяхметовой, Е. Д. Шумаковой, Д. А. Акуловой, К. Е. Волковой, М. В. Вьюхиной, Е. В. Гамзовой, Т. В. Гладких, И. Р. Исламову, Е. М. Красулину, М. В. Мещеряковой, В. В. Чечель за высокое качество первичных данных.

Конфликт интересов. Н. В. Изможерова и А. А. Попов — члены редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; оба не принимали участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование выполнено в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 18 мая 2018 г.). До включения в исследование всеми больными подписано информированное согласие на участие, сбор и обработку персональных данных.

Для цитирования: Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии у multimorbidных пациентов/Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. А. Курындина [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 7–25. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.7>. EDN: <https://elibrary.ru/BOTFNT>.

Analysis of Pharmacotherapy of Arterial Hypertension in Multimorbid Patients

Nadezhda I. Izmozherova, Artem A. Popov, Anna A. Kuryndina,
Elena I. Gavrilova, Muraz A. Shambatov[✉], Viktor M. Bakhtin

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ Muraz.shambatov@rambler.ru

Abstract

Introduction. Arterial hypertension (AH) is the most common chronic non-communicable disease, especially among individuals over 60 years old, where its prevalence exceeds 60 %. The relationship between blood pressure (BP) levels and the risk of cardiovascular events is observed across all age groups.

The aim of the study was to assess the adequacy of antihypertensive therapy in outpatient multimorbid patients of different age groups.

Materials and methods. The study included 323 outpatient patients with verified AH (92 men and 231 women). Patients were divided into three age groups: middle-aged, elderly, and old age. The frequency of achieving target BP levels, the structure of antihypertensive therapy, and the prescription of lipid-lowering and antiplatelet agents were evaluated.

Results. The severity of AH did not differ between the groups. In the elderly groups, patients with high cardiovascular risk and comorbidities such as type 2 diabetes and osteoarthritis predominated. The most frequently prescribed medications were inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system (94.1 %). Target BP levels were mainly achieved due to systolic pressure (60 %), while diastolic pressure was only controlled in 22 % of cases.

Discussion. The results are consistent with previous studies.

Conclusion. AH in elderly patients is associated with high comorbidity and cardiovascular risk. Achieving target BP levels is possible with combination therapy, including renin-angiotensin-aldosterone system blockers and calcium antagonists. Additional treatment strategies are needed to reduce the residual risk of cardiovascular diseases.

Keywords: arterial hypertension, outpatient treatment, multimorbidity, antihypertensive treatment, elderly

Acknowledgments. The authors express their gratitude to E. V. Vikhareva, Y. A. Goreva, A. V. Dubinina, K. L. Zhdanova, A. I. Zhuravleva, A. I. Ivasenko, D. D. Kozlova, O. E. Krasnoperova, T. S. Kryuchkova, V. O. Lednevoy, K. S. Lebedintseva, K. T. Manurina, A. M. Sayfullina, N. Yu. Tukanov, M. S. Tsimlyanskaya, O. Yu. Shayakhmetova, E. D. Shumakova, D. A. Akulova, K. E. Volkova, M. V. Vyukhina, E. V. Gamzova, T. V. Gladkikh, I. R. Islamov, E. M. Krasulin, M. V. Meshcheryakova, V. V. Chechel, for the high quality of the primary data.

Conflict of interest. Nadezhda V. Izmozherova and Artem A. Popov are an editorial board members of *Ural Medical Journal*, and they did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in accordance with the requirements of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The protocol for the study was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (Protocol No. 5 dated 18 May 2018). Before being included in the study, all participants signed an informed consent form to participate in the study and allow the collection and processing of their personal data.

For citation: Izmozherova NV, Popov AA, Kuryndina AA, Gavrilova EI, Shambatov MA, Bakhtin VM. Analysis of pharmacotherapy of arterial hypertension in multimorbid patients. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):7–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.7>. EDN: <https://elibrary.ru/BOTFNT>.

© Изможерова Н. В., Попов А. А., Курындина А. А., Гаврилова Е. И., Шамбатов М. А., Бахтин В. М., 2025

© Izmozherova N. V., Popov A. A., Kuryndina A. A., Gavrilova E. I., Shambatov M. A., Bakhtin V. M., 2025

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АГТ — антигипертензивная терапия

АД — артериальное давление

БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов

ДАД — диастолическое артериальное давление

ЖКБ — желчнокаменная болезнь

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

ОА — остеоартрит

ПД — пульсовое давление

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД — систолическое артериальное давление

СД — сахарный диабет

СМИ — средства массовой информации

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ХС ЛПНП — холестерин — липопротеины низкой плотности

ASCOT-LLA — Англо-Скандинавское исследование кардиологических исходов — гиполипидемия (*англ.* Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm)

CARDIA — риск развития коронарной болезни у молодых людей (*англ.* Coronary Artery Risk Development in Young Adults)

df — степени свободы (*англ.* Degrees of Freedom)

HOPE-3 — оценка профилактики сердечно-сосудистых исходов (*англ.* Heart Outcomes Prevention Evaluation 3)

Me — медиана (*англ.* Median)

Q₁, Q₃ — первый, третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles)

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — самое часто выявляемое хроническое неинфекционное заболевание. Распространенность АГ у взрослых в 2015 г. составила около 30–45 % [1, 2]. Выявление АГ увеличивается с возрастом — более 60 % и 75 % у людей старше 60 и 75 лет соответственно. Данные Росстата свидетельствуют об устойчивом росте численности пожилого населения в 2006–2015 гг., опережающем рост всего населения страны [2], следовательно, по мере старения населения распространенность АГ будет продолжать расти [2, 3]. Согласно прогнозу, к 2025 г. число пациентов с АГ увеличится на 15–20 % и достигнет почти 1,5 млрд [4]. Взаимосвязь между артериальным давлением (АД) и риском кардиова-

скулярных событий показана во всех возрастных группах [2, 5]. Оценка фармакотерапии у коморбидных пациентов с АГ в различных возрастных группах может способствовать повышению эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) и снижению риска кардиоваскулярных осложнений [5].

Цель исследования — оценить адекватность текущей практики ведения амбулаторных мультиморбидных пациентов с АГ в зависимости от возраста.

Материалы и методы

В период с 1 июня 2018 г. по 1 ноября 2019 г. на базе амбулаторно-поликлинических учреждений Екатеринбурга проведено одномоментное кросс-секционное исследование. Включено 323 пациента (92 (28,5 %) мужчины и 231 (71,5 %) женщина), обратившихся на прием к терапевту в плановом порядке, с ранее установленным диагнозом АГ, верифицированным в соответствии с клиническими рекомендациями [6].

Все участники проанкетированы с помощью специально разработанного вопросника, проведено антропометрическое исследование. Измерение АД проведено в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [6]: первично АД однократно определялось на обеих руках в положении пациента сидя, после чего выбиралась рука с наибольшим значением и на ней проводились еще 2 измерения с интервалом в 2 минуты; далее рассчитывалось среднее значение АД из 3 измерений на выбранной руке (первоначального и 2 последующих). У всех пациентов собран структурированный анамнез жизни.

Полученная выборка разделена на 3 группы в соответствии с классификацией возрастов, принятой Всемирной организацией здравоохранения: 1 — средний (45–59 лет); 2 — пожилой (60–74 года); 3 — старческий (75–89 лет) [7].

Оценивались частота назначения АГТ, количество используемых у 1 пациента препаратов, а также частоты назначения 5 основных классов АГ-средств: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II 1 типа, β -адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) дигидропиридинового ряда, диуретиков. Кроме того, оценивалась частота назначения препаратов, влияющих на прогноз (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статины), антиагреганты) у пациентов с различными категориями кардиоваскулярного риска в зависимости от возраста.

Эффективность АГТ оценивалась по достижении целевых значений АД [6] (систолическое АД (САД) <140 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) <90 мм рт. ст.).

Статистическая обработка данных проводилась в среде Statistica 13.0. (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Данные представлены в виде медианы (*англ.* Median, Me) и первого и третьего квартилей (*англ.* First and Third Quartiles, Q_1 & Q_3). Значимость различий выборок оценивалась с помощью критерия Краскела — Уоллиса, различий частот — χ^2 -критерия Пирсона. Различия считались значимыми при значениях $p < 0,050$.

Результаты

Доля пациентов с очень высоким уровнем кардиоваскулярного риска значимо выше у лиц групп 2 и 3, при этом тяжесть АГ не различалась в зависимости от возраста (табл. 1). Очень высокий уровень кардиоваскулярного риска одинаково часто выявлялся у мужчин и женщин групп 2 и 3 (38 мужчин (41 %) и 113 женщин (49 %)).

Таблица 1

Структура АГ в возрастных группах

Показатель	Частота выявления, абс. (отн.)				χ^2 при $df = 2$ (p)		
	Все ($n = 323$)	Группа 1 ($n = 81$)	Группа 2 ($n = 168$)	Группа 3 ($n = 74$)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Пол:							
мужчина	92 (28,5)	34 (42,0)	44 (26,2)	14 (18,9)	5,62 (0,018)	8,57 (0,004)	1,12 (0,291)
женщина	231 (71,5)	47 (58,0)	124 (73,8)	60 (81,1)			
Стадия гипер- тонической болезни:							
1	60 (18,6)	31 (38,3)	23 (13,7)	6 (8,1)	21,22 ($<0,001$)	38,10 ($<0,001$)	15,76 ($<0,001$)
2	86 (26,6)	24 (29,6)	53 (31,5)	8 (10,8)			
3	177 (54,8)	26 (32,1)	92 (54,8)	60 (81,1)			
Степень АГ:							
1	33 (10,2)	10 (12,4)	17 (10,1)	6 (8,0)	0,38 (0,830)	2,32 (0,310)	1,55 (0,460)
2	126 (39,0)	28 (34,6)	63 (37,5)	34 (46,0)			
3	164 (50,8)	43 (53,0)	88 (52,4)	34 (46,0)			
Риск:							
1	3 (0,9)	1 (1,2)	1 (0,6)	1 (1,4)	19,90 ($<0,001$)	18,83 ($<0,001$)	1,58 (0,670)
2	49 (15,2)	25 (30,9)	18 (10,7)	6 (8,1)			
3	90 (27,9)	26 (32,1)	47 (28,0)	17 (22,9)			
4	181 (56,0)	29 (35,8)	102 (60,7)	50 (67,6)			

Примечание: df — степени свободы (англ. Degrees of Freedom).

В группе 3 значимо чаще, чем у более молодых пациентов, встречались перенесенный инсульт в анамнезе, стенокардия напряжения и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IА и IБ стадий. Преобладающее большинство больных группы 3 с перенесенными инсультами и имеющейся ХСН — женщины. Так, перенесенные инсульты в анамнезе определены у 6,1 % мужчин и 18,5 % женщин; ХСН — 16,2 % и 40,5 % соответственно. При этом различий по полу в частоте выявления стенокардии напряжения нет. У лиц группы 2 чаще встречались хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей. Доля курильщиков значимо выше в группе 1 (табл. 2).

При оценке частоты выявления всех форм ишемической болезни сердца (ИБС), в т. ч. перенесенных инфарктов миокарда (ИМ), стабильной и нестабильной стенокардии, аортокоронарного шунтирования или стентирования коронарных артерий, зависимости от возраста не выявлено. Так, ИБС определена в группе 1 у 44,4 % пациентов; 2 — 54,2 %; 3 — 66,2 %. При этом отмечена тенденция к увеличению частоты всех форм ИБС с возрастом.

При оценке коморбидности у пациентов с АГ наиболее часто встречались сахарный диабет (СД) 2 типа (30,7 %), остеоартрит (ОА) (22,3 %), желчнокаменная болезнь (ЖКБ) (19,5 %). Частота их выявления значимо выше среди лиц групп 2 и 3 (табл. 3).

Таблица 2

**Частота выявления ассоциированных с АГ клинических состояний
и оценка статуса курения у пациентов разных возрастных групп**

Показатель	Частота выявления, абс. (отн.)				χ^2 при df = 2 (p)		
	Все (n = 323)	Группа 1 (n = 81)	Группа 2 (n = 168)	Группа 3 (n = 74)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
ИМ в анамнезе	48 (14,9)	15 (18,5)	19 (11,3)	14 (18,9)	1,73 (0,190)	0,01 (0,916)	1,92 (0,170)
Инсульт в анамнезе	54 (16,7)	5 (6,2)	29 (17,3)	20 (27,0)	4,80 (0,030)	10,95 (<0,001)	68,30 (<0,001)
Аортокоронарное шунтирование или стентирование коронарных артерий	38 (11,8)	10 (12,4)	15 (8,9)	13 (17,6)	0,38 (0,540)	0,47 (0,490)	2,95 (0,090)
Острый коронарный синдром в анамнезе	66 (20,4)	14 (17,3)	34 (20,5)	18 (24,3)	1,26 (0,530)	0,15 (0,700)	0,29 (0,590)
Стенокардия	83 (25,7)	11 (13,6)	40 (23,8)	32 (43,2)	18,68 (<0,001)	2,91 (0,090)	15,52 (<0,001)
Бляшки брахиоцефальных артерий	72 (22,3)	13 (16,1)	43 (25,6)	16 (21,6)	2,33 (0,130)	0,47 (0,500)	2,25 (0,620)
Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей	24 (7,4)	2 (2,5)	17 (10,2)	6 (8,1)	5,42 (0,020)	1,49 (0,220)	0,06 (0,800)
ХСН:	141 (43,6)	26 (32,1)	73 (43,4)	42 (56,8)	2,49 (0,120)	8,57 (0,050)	0,01 (0,910)
I стадии	35 (10,8)	10 (12,4)	19 (11,3)	6 (8,1)	3,20 (0,360)	8,46 (0,040)	7,43 (0,060)
IIA стадии	93 (28,7)	16 (19,8)	48 (28,5)	29 (39,3)			
IIB стадии	8 (2,5)	0 (0)	2 (1,2)	6 (8,1)			
III стадии	5 (1,6)	0 (0)	4 (2,4)	1 (1,4)			
Курение	37 (11,5)	23 (28,4)	11 (5,8)	3 (4,1)	20,31 (<0,001)	14,71 (<0,001)	0,22 (0,620)

Таблица 3

Частота выявления коморбидных АГ заболеваний у пациентов разных возрастных групп

Коморбидные АГ заболевания	Частота выявления, абс. (отн.)				χ^2 при df = 2 (p)		
	Все (n = 323)	Группа 1 (n = 81)	Группа 2 (n = 168)	Группа 3 (n = 74)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
СД 2 типа	99 (30,7)	12 (14,8)	60 (35,7)	27 (36,5)	10,62 (0,002)	8,53 (0,004)	0,01 (0,098)
Фибрилляция предсердий:					0,27 (0,870)	0,77 (0,680)	0,81 (0,670)
пароксизмальная	25 (7,7)	4 (4,9)	15 (8,9)	6 (8,1)			
персистирующая	2 (0,6)	0 (0)	1 (0,6)	1 (1,4)			
постоянная	14 (4,3)	2 (2,5)	7 (4,2)	5 (6,8)			

Продолжение табл. 3

Коморбидные АГ заболевания	Частота выявления, абс. (отн.)				χ^2 при df = 2 (p)		
	Все (n = 323)	Группа 1 (n = 81)	Группа 2 (n = 168)	Группа 3 (n = 74)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Бронхиальная астма	26 (8,1)	3 (3,7)	15 (8,9)	8 (10,8)	1,51 (0,220)	2,12 (0,150)	0,08 (0,780)
Хроническая обструктивная болезнь легких	18 (5,6)	4 (4,9)	12 (7,2)	2 (2,7)	1,51 (0,700)	0,09 (0,760)	1,13 (0,290)
ОА	72 (22,3)	9 (11,1)	43 (25,6)	20 (27,0)	2,26 (0,130)	5,43 (0,020*)	0,06 (0,940)
Ревматоидный артрит	31 (9,6)	3 (3,7)	17 (11,6)	11 (14,9)	2,24 (0,130)	4,59 (0,030*)	0,72 (0,400)
ЖКБ	63 (19,5)	9 (11,1)	33 (19,7)	21 (28,4)	2,26 (0,130)	6,32 (0,010*)	1,79 (0,180)
Язвенная болезнь	55 (17,0)	17 (21,0)	27 (16,1)	11 (14,9)	0,61 (0,440)	0,61 (0,440)	0,02 (0,960)

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) получали 297/323 (92 %) пациентов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента — 146/323 (45,2 %); антагонисты рецепторов ангиотензина II 1 типа — 151/323 (46,8 %). β -Адреноблокаторы принимали 167/323 (51,7 %) пациентов; диуретики — 136/323 (42,1 %); БМКК дигидропиридинового ряда — 114/323 (35,3 %). Во всех группах среди АГ-препаратов преобладали блокаторы РААС. Доля пациентов, получавших БМКК дигидропиридинового ряда, значительно возрастала в группах 2 и 3 в сравнении с группой 1 ($\chi^2 = 9,97$, df = 2; $p = 0,007$) (рис. 1).

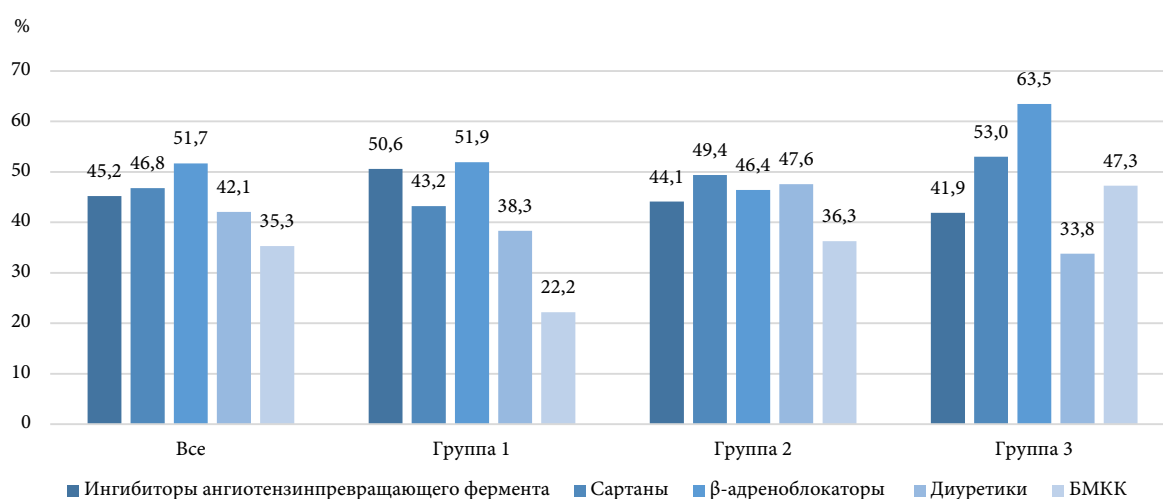


Рис. 1. Структура фармакотерапии АГ пациентов разных возрастных категорий, %

АГ-препараты ежедневно принимал 301/323 (93,2 %) пациент; только при повышении АД — 17/323 (5,3 %); не получали АГТ — 5/323 (1,5 %). Большинство пациентов групп 2 и 3 получало АГТ ежедневно ($\chi^2 = 11,27$, df = 4; $p = 0,020$) (рис. 2).

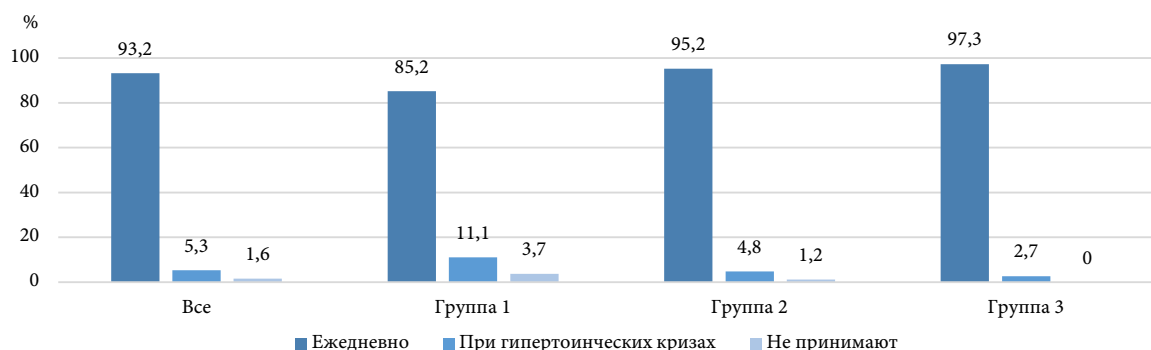


Рис. 2. Частота приема АГТ пациентами разных возрастных категорий, %

В группе 1 САД — 133 [125; 143] мм рт. ст., ДАД — 80 [80; 88] мм рт. ст. Пациенты групп 2 и 3 имели более низкие значения ДАД и более высокие пульсового давления (ПД) (табл. 4).

Таблица 4

**Результаты измерения АД на амбулаторном приеме
у пациентов разных возрастных групп, Ме [Q₁; Q₃]**

АД, мм рт. ст.	Все (n = 323)	Группа 1 (n = 81)	Группа 2 (n = 168)	Группа 3 (n = 74)	p (критерий Краскела — Уоллиса)
САД	133 [125; 143]	130 [125; 140]	134 [125; 145]	133 [123; 145]	0,860
ДАД	80 [80; 88]	80 [80; 90]	80 [80; 88]	80 [75; 84]	0,0002
ПД	50 [45; 60]	49 [41; 55]	50 [45; 59]	53 [47; 61]	0,0098

Оценка частоты достижения целевых уровней АД установила, что в каждой из обследуемых групп более 60 % пациентов имели целевые значения САД. Следовательно, частота достижения целевых уровней САД не зависела от возраста пациентов. При этом целевые значения ДАД достигнуты лишь у 12 % пациентов в возрасте 45–69 лет (группа 1), 21 % — 60–74 лет (группа 2), 34 % — 75–89 лет (группа 3). Таким образом, целевые уровни ДАД достигнуты преимущественно в группах 2 и 3 (табл. 5).

Таблица 5

Частота достижения целевых значений АД у пациентов разных возрастных групп

АД, мм рт. ст.	Значение, абс. (отн.)				χ^2 при df = 2 (p)		
	Все (n = 323)	Группа 1 (n = 81)	Группа 2 (n = 168)	Группа 3 (n = 74)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
САД	214 (66)	50 (62)	109 (65)	45 (61)	0,12 (0,730)	0,02 (0,960)	0,22 (0,650)
ДАД	71 (22)	10 (12)	36 (21)	25 (34)	2,42 (0,120)	10,38 (0,002)	8,98 (0,030)

При оценке стратегии АГТ у пациентов с целевыми значениями АД установлено, что пациенты в возрасте 75–89 лет (группа 3) значительно чаще получали комбинированную терапию из 3 и более препаратов, что может объяснять более высокую частоту достижения целевых значений как САД, так и ДАД (табл. 6).

Таблица 6

Структура АГТ у пациентов разных возрастных групп с целевыми значениями АД

Достижение целевых значений АД	Значение, абс. (отн.)				χ^2 при df = 2 (САД) и df = 3 (ДАД) (p)		
	Все (n = 323)	Группа 1 (n = 81)	Группа 2 (n = 168)	Группа 3 (n = 74)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
САД:							
монотерапия	214 (66,2)	10 (12)	31 (18)	0 (0)	14,33 (0,003)	18,50 (<0,001)	21,34 (<0,001)
2 препарата		15 (19)	40 (24)	14 (19)			
3 препарата		10 (12)	30 (18)	24 (32)			
4 и более		15 (19)	8 (5)	7 (9)			
ДАД:							
монотерапия	71 (22,0)	0 (0)	5 (3)	0 (12)	1,63 (0,650)	1,18 (0,760)	6,25 (0,100)
2 препарата		3 (4)	10 (6)	6 (8)			
3 препарата		4 (5)	11 (7)	14 (19)			
4 и более		3 (4)	10 (6)	5 (7)			

Также оценена частота назначения препаратов, влияющих на прогноз сердечно-сосудистых событий, в зависимости от уровней кардиоваскулярного риска. Несмотря на то что преобладающее большинство пациентов, включенных в исследование, относилось к категории высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, лишь 30 % пациентов в возрасте 45–59 лет (группа 1) получали статины. При этом в старших возрастных группах их принимали большие доли пациентов: 52 % и 66 % больных в возрасте 60–74 (группа 2) и 75–89 лет (группа 3) соответственно. Кроме того, с учетом того, что большая доля пациентов с очень высоким уровнем кардиоваскулярного риска была значимо выше в группах 2 и 3, нами оценена частота назначения антиагрегантов. Установлено, что значимо чаще их принимали лица старшего возраста (группа 3). Таким образом, препараты, влияющие на прогноз сердечно-сосудистых событий (антиагреганты и статины), преимущественно получали пациенты в возрасте 75–89 лет (табл. 7).

Таблица 7

Структура АГТ и частота назначения препаратов, влияющих на прогноз сердечно-сосудистых событий

Тип терапии	Значение, абс. (отн.)				χ^2 при df = 2 (p)		
	Все (n = 323)	Группа 1 (n = 81)	Группа 2 (n = 168)	Группа 3 (n = 74)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Монотерапия	78 (24)	22 (27)	55 (33)	1 (1)	0,56 (0,460)	18,40 (<0,001)	26,71 (<0,001)
2 препарата	106 (33)	24 (30)	55 (33)	37 (50)	0,12 (0,730)	5,90 (0,016)	5,78 (0,017)
3 препарата	72 (22)	20 (25)	39 (23)	26 (35)	0,01 (0,920)	1,55 (0,210)	3,13 (0,077)
4 и более препаратов	42 (13)	13 (16)	19 (11)	10 (14)	0,71 (0,400)	0,05 (0,830)	0,07 (0,790)
Антиагреганты	126 (39)	25 (31)	62 (37)	40 (54)	0,63 (0,430)	7,61 (0,006)	5,51 (0,019)
Статины	162 (50)	24 (30)	88 (52)	49 (66)	10,53 (0,020)	19,33 (<0,001)	4,00 (0,046)

В связи с недостаточным числом пациентов, принимавших статины, оценена частота различных причин отмены этих препаратов. Так, симвастатин отменен в 30 случаях: 9 — из-за негативного освещения в средствах массовой информации (СМИ); 1 — развития миопатии; 4 — повышения трансаминаз; 3 — развития диспепсии; 3 — стоимости лечения; 10 — неэффективности лечения. Аторвастатин отменен в 41 случае: 13 — из-за негативного освещения в СМИ; 1 — развития миопатии; 2 — повышения уровней трансаминаз; 2 — развития головной боли; 1 — общей слабости; 3 — развития диспепсии; 5 — отказа пациентов в связи со стоимостью лечения; 12 — неэффективности терапии. Розувастатин отменен в 10 случаях: 4 — из-за негативного освещения в СМИ; 1 — развития диспепсии; 3 — стоимости лечения; 1 — головной боли и общей слабости. Таким образом, помимо появления нежелательных лекарственных реакций, характерных для статинов, причиной их отмены являлись негативное освещение в СМИ, стоимость лечения, а также неэффективность лечения.

Пациенты старческой возрастной группы (группа 3) значительно чаще имели вторую группу инвалидности, в связи с чем получали льготное лекарственное обеспечение. Это может обуславливать более высокий комплаенс, объясняющий более высокую частоту достижения целевых значений АД в текущем исследовании (табл. 8).

Таблица 8

Частота стойкой утраты трудоспособности в изучаемых группах

Группа инвалидности	Значение, абс. (отн.)				χ^2 при $df = 2$ (p)		
	Все ($n = 323$)	Группа 1 ($n = 81$)	Группа 2 ($n = 168$)	Группа 3 ($n = 74$)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Третья	27 (8)	3 (4)	13 (8)	11 (15)	4,90, (0,030)	35,922 ($<0,001$)	24,01 ($<0,001$)
Вторая	30 (9)	0 (0)	10 (6)	20 (27)			
Первая	2 (1)	1 (10)	0 (0)	1 (1)			
Всего	59 (18)	4 (5)	23 (14)	32 (43)			

Обсуждение

АГ — одна из важнейших причин развития хронических форм цереброваскулярной недостаточности и инсультов. При этом на исходах инсультов отрицательно сказывается возраст [8–10]. Возраст и АГ также являются ключевыми факторами риска фатального ИМ. Согласно статистике Американской кардиологической ассоциации (*англ.* American Heart Association), 83 % смертей в связи с заболеваниями коронарных артерий приходится на лиц 65 лет и старше. Частота развития ИМ существенно выше у гипертензивных лиц старшего возраста по сравнению с нормотензивными [11]. Вместе со старением населения и высокой частотой АГ в старшем возрасте связан рост распространенности ХСН, что обусловлено развитием гипертрофии левого желудочка и последующим нарушением его расслабления. Имеют значение также фиброз, развивающийся на фоне АГ, и структурные изменения сосудов [12].

В нашем исследовании пациенты группы 3 имели более высокие уровни кардиоваскулярного риска в сравнении с больными групп 1 и 2, при этом у них чаще встречались в анамнезе перенесенные инсульты, а также стенокардия напряжения и ХСН. По данным многочисленных исследований известно, что 75–89 % случаев инсульта развивается после 65 лет: из них 50 % — у пациентов старше 70 лет, около 25 % — после 85 лет [10]. Возрастные изменения головного мозга определяют более высокие смертность и степень когни-

тивного снижения после перенесенного инсульта у этой категории больных в сравнении с более молодыми пациентами. При этом частота ишемического инсульта у молодых людей колеблется от 15 % до 18 % [13].

Выделяют различные факторы риска, подтипы, причины ишемического инсульта у молодых и немолодых людей. Такие факторы риска, как пол (до 80 лет (65–79 лет) инсульты чаще всего встречаются у мужчин, а после 80 лет — у женщин), ИБС, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, АГ, СД, дислипидемия, метаболический синдром, имеют более высокую распространенность с увеличением возраста [10]. Атеросклероз крупных и заболевания мелких сосудов как причины инсульта также достоверно увеличиваются с возрастом, тогда как доля кардиоэмболии, наоборот, снижается. В нашем исследовании частота инсультов увеличивалась с возрастом на фоне традиционных факторов риска и преобладала у женщин, что не противоречит литературным данным [10, 13].

При оценке частоты выявления всех форм ИБС, в т. ч. перенесенных ИМ, зависимость от возраста не выявлена: частота ИМ в анамнезе почти одинакова у более молодых пациентов (18,5 %) и лиц старческого возраста (18,9 %). В последние годы отмечается неуклонное увеличение частоты встречаемости ИМ в молодом возрасте. Раннее развитие ИМ сопряжено, во-первых, с полом и статусом курения (высокий риск прежде всего у молодых курящих мужчин), во-вторых, наследственной предрасположенностью к раннему развитию сердечно-сосудистой патологии. При этом для лиц молодого трудоспособного возраста характерно позднее обращение за медицинской помощью, что может привести к неблагоприятному течению, исходу и развитию осложнений при любой форме ИБС. В то же время установлено, что пациенты молодого возраста с ИБС, своевременно получавшие медицинскую помощь в полном объеме, имели значительно более низкие риск и развитие ХСН по сравнению с больными старшего возраста [14].

В нашем исследовании частота выявления СД 2 типа, ОА и ЖКБ значимо выше среди лиц групп 2 и 3. Рост числа больных с коморбидностью обусловлен увеличением гериатрической популяции больных. Сочетание АГ и СД ухудшает прогноз в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений [9]. Так, больные АГ в сочетании с СД 2 типа и протеинурией более 0,5 г в сутки в 81 % случаев имеют атерогенную дислипидемию, 40 % — макрососудистые осложнения, 12 % — ХСН. Несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск при сочетании АГ и СД, каждое из этих заболеваний даже в начальной стадии повышает риск развития коморбидного патологического процесса, что делает их сочетание прогностически опасным даже на ранних стадиях [9].

ОА увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) совместно с другими факторами риска, включая старение, снижение уровня физической активности, ожирение, АГ и др. [15, 16]. Повышение АД и боли в суставах, связанные с ОА, — часто сочетающиеся друг с другом состояния [17–19]. Частота ассоциации АГ и ОА по разным данным наблюдается в 55–95 % случаев. Провоспалительные цитокины, играющие роль в патогенезе ОА, являются важными участниками сосудистого ремоделирования, эндотелиальной дисфункции при АГ и атеросклерозе [15]. Кроме того, при снижении уровня физической активности и лечении нестероидными противовоспалительными препаратами ОА, сочетающегося со старостью, АГ, ожирением, имеется повышенный риск кардиоваскулярных событий [16].

Показана связь между ЖКБ и повышенным риском ССЗ. АГ и ЖКБ имеют много общих факторов риска; среди наиболее значимых второго наряду с окружностью талии, индексом массы тела, инсулинорезистентностью указывается повышенное АД. Отмечена

связь между выявлением ЖКБ и развитием атеросклероза брюшной аорты и сонных артерий — возникающая при последнем дисфункция эндотелия является одним из патогенетических механизмов возникновения АГ [20].

В нашем исследовании целевые значения АД достигнуты преимущественно по САД, в то время как по ДАД в большинстве случаев достичь целевые уровни не удалось (при этом в группах 2 и 3 значения ДАД значимо ниже, чем в группе 1) [1, 4]. Согласно данным исследований, ДАД имеет тенденцию к понижению во второй половине жизни вследствие увеличения артериальной жесткости, тогда как САД как фактор риска приобретает в этот период еще большее значение [4]. Полученные данные, с одной стороны, свидетельствуют о высокой приверженности к лечению пациентов, регулярно посещающих врача, с другой — могут указывать на недостаточное соблюдение немедикаментозных мер, особенно лицами молодого возраста. Также известно, что молодые пациенты чаще имеют вредные привычки: курение, злоупотребление солью, алкоголем [21].

Пациенты групп 2 и 3 имеют более высокие значения ПД, свидетельствующие о повышенной артериальной жесткости. У пациентов среднего и пожилого возраста повышение ПД оказывает дополнительное негативное влияние на прогноз сердечно-сосудистых событий [4], а повышенное САД и ПД в старости выступает центральной детерминантой риска ССЗ и смертности [11].

В нашем исследовании практически все пациенты получали блокаторы РААС (92 %), каждый второй — β -адреноблокаторы (51,7 %). Диуретики назначались в 42,1 % случаев, а БМКК дигидропиридинового ряда — $\frac{1}{3}$ пациентов. При этом большая доля больных, которые получали БМКК дигидропиридинового ряда, — в группах 2 и 3. Прием последних обусловлен наличием сопутствующей патологии у пациентов с АГ. БМКК обладают органопротективными эффектами и способствуют профилактике инсультов, прогрессирования коронарного атеросклероза, уменьшают выраженность гипертрофии левого желудочка и артериальную жесткость [12]. В старших возрастных группах чаще встречается систолическая АГ, обусловленная повышением жесткости сосудистой стенки и уменьшением эластичности крупных артерий. Увеличение частоты назначения БМКК с преимущественно периферическим действием является оправданным [4].

Большинство пациентов с АГ принимало АГТ ежедневно, особенно пациенты старших возрастных групп. В исследованиях показано, что активная АГТ в сравнении с группой плацебо обуславливала снижение частоты инсульта на 42 %, заболеваемости деменцией на 50 %, частоты фатальной и нефатальной сердечной недостаточности и смерти от кардиоваскулярных событий на 34 % [2]. Исследование когорты пожилых пациентов из общей популяции показало, что более высокая приверженность приема АГТ ассоциировалась с уменьшением риска кардиоваскулярных событий и смертности, даже когда возраст составлял >85 лет (в среднем 90 лет) [1, 2, 5].

В числе препаратов комбинированной терапии помимо блокаторов РААС у лиц старшего возраста (группах 2 и 3) преобладали БМКК в сравнении с более молодыми (группа 1). Доказано, что у большинства пациентов эффективный контроль АД может быть достигнут только при комбинированной терапии, а у 15–20 % больных контроль АД не достигается даже двухкомпонентной комбинацией [22]. Недостаточное применение комбинированной терапии является одним из факторов, определяющих плохой контроль АГ у пациентов во всем мире. Особенно велика необходимость в комбинированной терапии у лиц с высоким кардиоваскулярным риском, СД и заболеванием почек [23, 24].

Поскольку большинство пациентов, включенных в текущее исследование, имело категорию высокого или очень высокого кардиоваскулярного риска, проведена оценка частоты назначения статинов и антиагрегантов. Установлено, что значительно чаще указанную терапию получали больные в возрасте 75–89 лет (группа 3), которые преимущественно имели категорию очень высокого кардиоваскулярного риска.

Доказательства целесообразности применения в клинической практике комбинированной АГТ и гиполипидемической терапии многократно подтверждены, в т. ч. в ASCOT-LLA, HOPE-3¹ и др. [25, 27–30]. При добавлении к АГТ статинов отмечалось статистически значимое снижение частоты сердечно-сосудистых событий (ИМ, смерти от ИБС, фатальных и нефатальных инсультов) и улучшение кардиоваскулярного прогноза [28].

В соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению нарушений липидного обмена [28, 31, 32] при отсутствии противопоказаний статины следует назначать всем больным с ССЗ атеросклеротического генеза. Для первичной профилактики статины рекомендуются пациентам очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска, но могут назначаться лицам умеренного и даже низкого риска в зависимости от исходного уровня холестерина — липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [28, 32]. Причинная роль ХС ЛПНП и других липопротеинов, содержащих аполипопротеин В, в развитии ССЗ получила подтверждение в генетических, наблюдательных и интервенционных (на фоне липид-снижающих препаратов) исследованиях [33].

Повышенный уровень ХС ЛПНП формирует риск ССЗ, который возрастает с увеличением концентрации ХС ЛПНП и продолжительности воздействия. Используя данные исследования CARDIA², М. Дж. Домански и др. (*англ.* M. J. Domanski et al.) оценили взаимосвязь площади под кривой ХС ЛПНП в зависимости от возраста с риском развития ССЗ. Авторы определили, что риск ССЗ зависит от кумулятивного предшествующего воздействия ХС ЛПНП, а также отметили важность оптимального контроля уровня ХС ЛПНП начиная с раннего возраста [34].

Также установлено, что длительное снижение концентрации ХС ЛПНП связано с более низким риском ССЗ. Результаты рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют, что даже при таких низких уровнях ХС ЛПНП, как <1,4 ммоль/л, продолжается безопасное уменьшение риска ССЗ. Таким образом, ХС ЛПНП признается основным фактором риска в развитии связанных с атеросклерозом ССЗ и их осложнений [34].

Статины остаются основным классом гиполипидемических препаратов, в связи с преимущественным влиянием на уровень ХС ЛПНП [34]. Помимо основного гиполипидемического действия выделяют плейотропные эффекты, среди которых наиболее важными для профилактики ССЗ могут быть противовоспалительные и антиоксидантные [34].

Влияние статинов на общую смертность связывают с воздействием на молекулярные механизмы старения. В экспериментальных работах на крысах установлено, что статины повышают активность теломеразы, которая приводит к задержке укорочения теломеров и приводят к клеточному бессмертию. Также установлено, что у пациентов с ИБС преждевременно наступает укорочение длины теломеров лейкоцитов. Это связано с тем, что холестерин и системное воспаление ингибируют теломеразу. В то же время статины повышают ее активность, влияют на иммунную систему и тем самым продлевают жизнь [35].

¹ ASCOT-LLA — Англо-Скандинавское исследование кардиологических исходов — гиполипидемия (*англ.* Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm). HOPE-3 — оценка профилактики сердечно-сосудистых исходов 3 (*англ.* Heart Outcomes Prevention Evaluation 3).

² CARDIA — риск развития коронарной болезни у молодых людей (*англ.* Coronary Artery Risk Development in Young Adults).

Несмотря на наличие большого количества исследований доказавших, что препараты с плейотропным, стабилизирующим атеросклеротическую бляшку эффектом улучшают сердечно-сосудистый прогноз, все же пациенты с установленными атеросклеротическими ССЗ подвержены очень высокому риску рецидива ССЗ, в т. ч. ИМ, инсульту и смерти [36]. Обзор клинических исследований с участием пациентов с ССЗ в анамнезе, принимающих статины, показал, что ССЗ могут развиваться примерно у 40 % пациентов в течение 10 лет. Причиной такого повышенного риска является отсутствие достижения целевого уровня ХС ЛПНП, а также плохая приверженность к терапии статинами [36]. Известно, что 25–50 % пациентов прекращают терапию статинами в течение первого года лечения. При этом остаточный риск ССЗ сохраняется даже у пациентов с достигнутым целевым уровнем ХС ЛПНП как на фоне монотерапии, в т. ч. высокоинтенсивными схемами приема статинов, так и в сочетании их с другими препаратами, влияющими на ХС ЛПНП (эзетимиб, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9). Таким образом, можно предположить, что остаточный риск обусловлен не только ХС ЛПНП и исследования должны быть направлены на подключение дополнительных препаратов к статинам, механизм действия которых не ограничивается снижением уровня ХС ЛПНП [36].

Причинами остаточного риска ССЗ являются и такие факторы, как курение, ожирение, диабет, повышенный уровень триглицеридов или низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, уровни аполипопротеина В, липопротеина (а) и количество частиц ЛПНП [36]. Помимо гиполипидемических препаратов существуют другие методы вторичной профилактики, направленные на снижение остаточного риска ССЗ, в частности воздействующие на тромбоз и воспаление [36]. Показано, что добавление ривароксана в низкой дозировке (2,5 мг 2 раза в день) к аспирину при стабильном атеросклеротическом ССЗ сопряжено со снижением относительного риска смерти от ССЗ, инсульта или ИМ на 24 % по сравнению с приемом только аспирина [36]. У пациентов с сопутствующим СД и ССЗ агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 рекомендуются для улучшения состояния сердечно-сосудистой системы и почек [36]. Применение этих препаратов достоверно снижает частоту ИМ, инсульта и смертности от ССЗ на 12–14 % у пациентов с ССЗ [36].

В нашем исследовании показано, что, несмотря на наличие во всех возрастных группах пациентов с очень высоким и высоким кардиоваскулярным риском, статины принимала лишь половина из них. Помимо появления нежелательных лекарственных реакций, характерных для статинов, причиной их отмены являлись негативное освещение в СМИ, стоимость лечения, а также неэффективность лечения. Также часть пациентов, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза, не получала антиагреганты. В то же время наибольшая часть пациентов, получавших статины, — пациенты группы 3, но именно в ней преобладала доля больных с ССЗ атеросклеротического генеза и ХСН. Этот факт можно объяснить остаточным риском ССЗ у пациентов, получающих препараты, влияющих на кардиоваскулярный прогноз.

Таким образом, клиническая эффективность контроля АД и снижения риска развития сердечно-сосудистых событий, достигаемая использованием комбинаций АД-препаратов, в т. ч. блокатора РААС и дигидропиридинового антагониста кальция, может быть значительно усилена при дополнительном назначении липидснижающей терапии [28]. Комбинированная терапия, включающая в себя блокаторы РААС, БМКК и статины, показана пациентам, у которых АД сочетается с ССЗ атеросклеротического генеза или гиперхолестеринемией.

Начинать такое лечение при наличии показаний следует как можно раньше, т. к. у лиц молодого и среднего возраста увеличение риска сердечно-сосудистых событий по мере повышения САД выражено сильнее, чем у пациентов пожилого и старческого возраста [28, 37].

При этом в настоящее время базовый алгоритм ведения пациента с АГ, включающий в себя АГТ и липид-снижающую терапию, предполагает подключение антиагрегантной терапии только для вторичной профилактики ССЗ [26].

АГ повышает риск инвалидизации пожилых граждан [38].

Заключение

В нашем исследовании число пациентов с очень высоким уровнем кардиоваскулярного риска значимо выше среди лиц пожилого и старческого возраста, при этом тяжесть АГ не различалась. Пациенты старческого возраста значимо чаще имели в анамнезе инсульт, стенокардию напряжения и ХСН. Среди пациентов пожилого возраста чаще выявлялись хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей. Доля курильщиков значимо выше в группе среднего возраста.

АГ у лиц пожилого и старческого возраста ассоциирована с высоким уровнем коморбидности. В этих группах чаще выявляются СД 2 типа, ОА и ЖКБ.

У большинства пациентов АГТ проходила ежедневно. При этом практически все больные получали блокаторы РААС, а частота назначения БМКК дигидропиридинового ряда увеличивалась в старших возрастных группах. Целевые значения АД достигнуты преимущественно по уровням САД. Пациенты старших возрастных групп имели более низкие значения ДАД и более высокие значения ПД. Большинству больных АГ для достижения целевых значений АД необходимо назначение комбинированной терапии. В возрасте 75 лет наиболее эффективна комбинация минимум из 3 антигипертензивных препаратов.

Наиболее предпочтительными комбинациями антигипертензивных препаратов являются в первую очередь сочетания блокаторов РААС и БМКК с дополнительным назначением диуретиков и (или) β -блокаторов по показаниям.

Пациентам, у которых АГ сочетается с ССЗ атеросклеротического генеза или гиперхолестеринемией, к комбинированной АГТ необходимо подключать липид-снижающую терапию, что позволит улучшить результаты как вторичной, так и первичной профилактики ССЗ.

С учетом частого позднего начала приема статинов, зачастую недостаточной эффективности лечения этими препаратами, низкой приверженности к лечению, развития нежелательных лекарственных реакций, влияния СМИ, влекущих за собой отмену статинов, наблюдается значимый прирост ССЗ и их осложнений в старших возрастных группах. При своевременном оказании медицинской помощи в полном объеме сердечно-сосудистый прогноз у мультиморбидных пациентов молодого возраста с АГ лучше, чем у больных старшего возраста.

При этом, даже если пациенты находятся на терапии препаратами, влияющими на прогноз сердечно-сосудистых событий (блокаторы РААС, статины, антитромботические препараты), у них имеется остаточный риск ССЗ. С учетом высокого остаточного риска ССЗ необходим поиск дополнительных стратегий лечения.

Пациенты в основном получали лекарственные препараты отечественного производства, что отражает тенденции к эффективному импортозамещению в фармацевтической промышленности.

Полученные данные необходимо учитывать при подборе методов лечения.

Список источников | References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Kardiologia Polska*. 2019;77(2):71–159. DOI: <https://doi.org/10.5603/KP.2019.0018>.
2. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Cherniaeva MS. Arterial hypertension in older adults in the light of new European Guidelines 2018. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):774–784. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-774-784>.
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959–968. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>.
4. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
5. Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA, Zhernakova YuV, Kondratii AO, Boytsov SA, et al. Treatment of hypertension in high-risk patients. Monotherapy or combination? *Lechaschi Vrach*. 2016;(7):17. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/WMOCBD>.
6. Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the expert. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertensions*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/aezoan>.
7. Kolomijecs PN. “Silver economics” a new approach to the problem of aging. *Journal of Economic Regulation*. 2018;9(1):89–101. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17835/2078-5429.2018.9.1.089-101>.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics — 2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):29–322. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>.
9. Lionakis N, Mendrinou D, Sanidas E, Favatas G, Georgopoulou M. Hypertension in the elderly. *World Journal of Cardiology*. 2012;4(5):135–147. DOI: <https://doi.org/10.4330/wjc.v4.i5.135>.
10. Anatskaya LN. Features of ischemic stroke in older people. *Meditsinskie novosti*. 2011;1(1):10–12. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OGBAOJ>.
11. Chesnikova AI, Batyushin MM, Terentyev VP. Arterial hypertension and comorbidity: State of the art. *Arterial Hypertension*. 2016;22(5):432–440. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440>.
12. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21(5):365–371. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.11.007>.
13. Pizova NV. Ischemic stroke and age. *Polyclinic*. 2023;(3–2):49–52. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/BNBDSK>.
14. Konstantinova EV, Balayan NM, Shostak NA. Myocardial infarction in young patients: Causes and prognosis. *The Clinician*. 2017;11(1):10–15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-4-10-15>.
15. Kabalyk MA. The features of cytokine status in patients with osteoarthritis and essential hypertension. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(3):10–15. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(3\).10-15](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(3).10-15).
16. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, Harvey PJ, Ravi B, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: A population based cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e91286. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091286>.
17. Alekseeva LI, Naumov AV. Management of comorbid osteoarthritis: Clinical recommendations for general practitioners. *Doctor.Ru*. 2017;(5):51–69. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YPQCAR>.
18. Leganova NM, Nechaeva GI. Combined therapy of patients with arterial hypertension in combination with osteoarthritis: Effect on hemodynamics. *Siberian Medical Journal*. 2011;100(1):98–100. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/NQVINX>.
19. Peshekhonova LK, Krasnyukov PA. Combined therapy of osteoarthritis in comorbid patients suffering from arterial hypertension. In: *Arterial hypertension: From theory to practice*. Kemerovo: LLC “InterMedservice”; 2015. P. 38. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TQHXUJ>.
20. Grigorieva IN, RaginoYuI, Romanova TI. Epidemiology and comorbidity of arterial hypertension and gallstone disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(6):143–148. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-143-148>.
21. Daugherty SL, Masoudi F, Ellis JL, Ho PM, Schmittiel JA, Tavel H M, et al. Age dependent gender differences in hypertension management. *Journal of Hypertension*. 2011;29(5):1005–1011. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283449512>.
22. Karpov YuA. Novel 2010 recommendations on arterial hypertension of RMSAH/RSSC: Combination therapy issues. *Russian Medical Journal*. 2010;18(22):1290–1297. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/PRNPDV>.
23. Lukina YuV, Martsevich SYu. Combined therapy of arterial hypertension is a reliable way to achieve the goal. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(6):859–864. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-6-859-864>.

24. Graham ID, Atar D, Borch-Johnsen K, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2007;14 Suppl 2:S1–S113. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000277983.23934.c9>.
25. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9489):895–906. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67185-1).
26. Averin EE, Nikitin AE, Nikitin IG, Sozykin AV. New European guidelines for hypertension: An emphasis on combination therapy. *Medical Alphabet*. 2018;4(37):5–11. (In Russ). EDN: <https://elibrary.ru/YVCBNJ>.
27. Nambi V, Ballantyne CM. ASCOT-LLA and the primary prevention of coronary artery disease in hypertensive patients. *Current Atherosclerosis Reports*. 2004;6(5):353–358. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-004-0046-1>.
28. Gorokhova TV, Perepech NB. Potential of combination therapy in patients with hypertension and dyslipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5132. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5132>.
29. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *European Heart Journal*. 2006;27(24):2982–2988. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl403>.
30. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2016;374(21):2021–2031. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600176>.
31. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
32. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. VII revision. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2020;(38):7–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>.
33. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–2472. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
34. Karpov YuA. The role of statins in prevention of cardiovascular diseases in real clinical practice. *Doctor.Ru*. 2021;20(11):17–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-11-17-27>.
35. Malay LN. Statins in the treatment and prevention of cardiovascular diseases: Repetition of the past and optimism for the future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):513–524. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-5-513-524>.
36. Vijayaraghavan K, Baum S, Desai NR, Voyce SJ. Intermediate and long-term residual cardiovascular risk in patients with established cardiovascular disease treated with statins. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;10:1308173. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1308173>.
37. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *The Lancet*. 2014;383(9932):1899–1911. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1).
38. Odebaeva R, Achkasov EE, Shurgaya MA. Features of the structure of adult disability due to hypertension. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2020;23(2):46–51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER44244>.

Информация об авторах

Надежда Владимировна Изможерова — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, директор института клинической фармакологии и фармации, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Артём Анатольевич Попов — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: art_popov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Анна Андреевна Курындина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, институт клинической фармакологии и фармации, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kurri-anna@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-6863>

Елена Игоревна Гаврилова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, институт клинической фармакологии и фармации, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: egavrilova7@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4680-9254>

Мураз Акбар оглы Шамбатов  — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, институт клинической фармакологии и фармации, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: Muraz.shambatov@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>

Виктор Михайлович Бахтин — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, институт клинической фармакологии и фармации, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: bakhtin.v95@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

Information about the authors

Nadezhda I. Izmozherova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Director of the Institute of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Artem A. Popov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: art_popov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Anna A. Kuryndina — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Institute of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kurri-anna@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-6863>

Elena I. Gavrilova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Institute of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: egavrilova7@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4680-9254>

Muraz A. Shambatov  — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Institute of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: Muraz.shambatov@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>

Viktor M. Bakhtin — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Institute of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: bakhtin.v95@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

Рукопись получена: 9 февраля 2024. Одобрена после рецензирования: 26 ноября 2024. Принята к публикации: 9 января 2025.

Received: 9 February 2024. Revised: 26 November 2024. Accepted: 9 January 2025.

УДК 618.13

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.26>

<https://elibrary.ru/CTWXUI>



Клинико-анамнестические и диагностические особенности у пациенток с эндометриозом различных стадий и локализации

Сергей Владимирович Баринов¹, Оксана Вячеславовна Лазарева¹✉, Юлия Игоревна Тирская¹, Татьяна Владимировна Кадцына¹, Юрий Игоревич Чуловский¹, Егор Андреевич Хорошкин¹, Людмила Леонидовна Шкабарня², Алёна Николаевна Эллерт², Ирина Игоревна Сидорина²

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

² Областная клиническая больница, Омск, Россия

✉ lazow@mail.ru

Аннотация

Цель исследования — выявить особенности анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных у пациенток с эндометриозом различной стадии и локализации.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное контролируемое исследование, в которое вошло 99 пациенток с наружным генитальным эндометриозом, разделенных на 3 группы: A1 ($n = 34$) — женщины с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ); A2 ($n = 17$) — эндометриозом II–IV стадий по rASRM без инфильтрации; B ($n = 48$) — эндометриозом яичников I–II стадий.

Результаты. Выраженность боли по визуально-аналоговой шкале составила 4,00 [3,00; 6,00] балла: A1 — 5,00 [4,00; 6,75]; A2 — 6,00 [4,00; 7,00]; B — 4,00 [2,00; 5,50] ($p = 0,050$). Продолжительность клинических проявлений эндометриоза составила 8 [3; 36] месяцев: A1 — 12 [6; 36]; A2 — 24 [7; 60]; B — 6 [1; 24] ($p = 0,010$). По результатам УЗИ увеличение придатков выявлено у 86/99 пациенток: A1 — 27/34; A2 — 11/17; B — 48/48 ($p = 0,009$). Интраоперационно спайки в малом тазу обнаружены у 86/99 пациенток: A1 и A2 — 48/51; B — 38/48 ($p = 0,028$).

Заключение. У женщин с ГИЭ и распространенным эндометриозом без инфильтрации отмечается более выраженная боль, чем у пациенток с эндометриомами. Выраженность боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом не зависит от наличия спаек в малом тазу. Спайки чаще обнаруживаются у пациенток с эндометриозом тяжелой стадии. УЗИ является эффективным методом диагностики эндометриоза, а также ГИЭ.

Ключевые слова: глубокий инфильтративный эндометриоз, эндометриома, эндометриоз, лапароскопия, УЗИ органов малого таза, хроническая тазовая боль

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на включение и участие в исследовании. Протокол исследования одобрено этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 11 апреля 2024 г.).

Для цитирования: Клинико-анамнестические и диагностические особенности у пациенток с эндометриозом различных стадий и локализации / С. В. Баринов, О. В. Лазарева, Ю. И. Тирская [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 26–38. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.26>. EDN: <https://elibrary.ru/CTWXUI>.

Clinical, Anamnestic and Diagnostic Features of Patients with Different Stages and Localization of Endometriosis

Sergey V. Barinov¹, Oksana V. Lazareva¹✉, Yuliya I. Tirkaya¹, Tatyana V. Kadtsyna¹, Yuriy I. Tshulovsky¹, Yegor A. Khoroshkin¹, Lyudmila L. Shkabarnya², Alyona N. Ellert², Irina I. Sidorina²

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

✉ lazow@mail.ru

Abstract

The aim of the study — to find the features of the history, symptoms, laboratory and ultrasound data in patients with different stages and localization of endometriosis.

Materials and methods. This retrospective controlled study included 99 patients with different stages according to the rASRM and localization of endometriosis who were divided into 3 groups: A1 ($n = 34$) — women with deep infiltrating endometriosis (DIE); A2 ($n = 17$) — with stages III–IV endometriosis without infiltration; B ($n = 48$) — with stages I–II ovarian endometriosis (OMA).

Results. The severity of pain according to the visual analogue scale was 4 [3; 6]: A1 — 5.00 [4.00; 6.75]; A2 — 6.00 [4.00; 7.00]; B — 4.00 [2.00; 5.50] ($p = 0.050$). The duration of the symptoms of endometriosis was 8 [3; 36] months: A1–12 [6; 36]; A2 — 24 [7; 60]; B — 6 [1; 24] ($p = 0.010$). According to the transvaginal ultrasound enlargement of the adnexa was found in 86/99 patients: A1 — 27/34; A2 — 11/17; B — 48/48 patients ($p = 0.009$). Intraoperatively adhesions were found in 86/99 patients: A1 & A2 — 48/51; B — 38/48 patients ($p = 0.028$).

Conclusion. Women with DIE and stages III–IV endometriosis have a more severe chronic pelvic pain than women with stages I–II OMA. The severity of pain has no connection with the presence of intrapelvic adhesions. Adhesions of the pelvic organs are more often found in women with stages III–IV endometriosis. Transvaginal ultrasound is an effective imaging method for diagnosing OMA and DIE.

Keywords: deep infiltrating endometriosis, endometrioma, endometriosis, laparoscopy, pelvic ultrasound, chronic pelvic pain

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was made according to the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki. All participants in the study signed an informed consent. The research protocol was approved by the Local Ethical Committee of the Omsk State Medical University (protocol No. 4 dated 11 April 2024).

For citation: Barinov SV, Lazareva OV, Tirkaya YuI, Kadtsyna TV, Tshulovsky YuI, Khoroshkin YeA, et al. Clinical, anamnestic and diagnostic features of patients with different stages and localization of endometriosis. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):26–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.26>. EDN: <https://elibrary.ru/CTWXUI>.

© Баринов С. В., Лазарева О. В., Тирская Ю. И., Кадцына Т. В., Чуловский Ю. И., Хорошкин Е. А., Шкабарня Л. Л., Эллерт А. Н., Сидорина И. И., 2025

© Barinov S. V., Lazareva O. V., Tirkaya Yu. I., Kadtsyna T. V., Tshulovsky Yu. I., Khoroshkin Ye. A., Shkabarnya L. L., Ellert A. N., Sidorina I. I., 2025

Введение

Эндометриоз — патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, вне полости матки. Заболевание выявляется у 10 % женщин репродуктивного возраста по всему миру [1]. Одной из наиболее частых жалоб пациенток с эндометриозом является хроническая тазовая боль [2]. Среди других не менее частых его симптомов можно выделить бесплодие, дисменорею, диспареунию, нерегулярные менструации [3]. Эти проявления ухудшают качество

жизни женщин, приводят к снижению рождаемости, экономическим потерям, возникающим вследствие как снижения работоспособности женщин с заболеванием, так и затрат системы здравоохранения на лечение таких пациенток [4]. До сих пор эндометриоз остается заболеванием с неясной этиологией, патогенез его возникновения и клинических проявлений сложен, многогранен и до конца не установлен [5]. Проявления могут варьироваться в зависимости от формы, стадии и локализации патологического процесса [6]. В настоящее время затруднена диагностика начальных форм эндометриоза с помощью неинвазивных инструментальных методов. Определенные трудности возникают в дифференциальной диагностике эндометриом от новообразований яичников другой этиологии вследствие ряда схожих ультразвуковых и инструментальных симптомов, квалификации специалиста, проводящего исследование¹ [7]. Именно поэтому изучение клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных у таких пациенток представляет для нас интерес.

Цель исследования — выявить особенности анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных у пациенток с эндометриозом различной стадии и локализации.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное контролируемое исследование, в которое включено 99 пациенток с наружным генитальным эндометриозом, наблюдавшихся в перинатальном центре Областной клинической больницы (Омск) за период с 2014 по 2023 г. В зависимости от локализации эндометриозной гетеротопии женщины разделены на группы: А ($n = 51$) — пациентки с выявленным по результатам лапароскопии распространенным эндометриозом (III–IV стадии по rASRM²); В ($n = 48$) — морфологически подтвержденным эндометриозом яичников I–II стадий. В группе А выделено 2 подгруппы: А1 ($n = 34$) — пациентки с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ); А2 ($n = 17$) — без ГИЭ.

Критерии включения и исключения

В группу А включены пациентки согласно следующим критериям: репродуктивный возраст; распространенный эндометриоз III–IV стадий по результатам интраоперационной оценки.

В группу В включены женщины согласно следующим критериям: репродуктивный возраст; морфологически подтвержденная эндометриозная киста яичника; эндометриоз яичников I–II стадии по результатам интраоперационной оценки.

Критерии исключения из исследования: злокачественное новообразование яичников, а также туберкулез и сифилис в анамнезе; острый инфекционный процесс органов брюшной полости, а также гнойные tuboovarialные образования и беременность на момент наблюдения.

Проведена оценка акушерского и гинекологического анамнеза, жалоб, выраженности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), соматического статуса, данных гинекологического исследования.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и IBM SPSS Statistics 27. Для описания ко-

¹ Барто Р. А. Клиническое значение ультразвуковой диагностики в стадировании генитального эндометриоза : дис. ... канд. мед. наук. М., 2020. 136 с. URL: <https://clck.ru/3G6QmA> (дата обращения: 11.03.2024).

² rASRM — пересмотренная классификация эндометриоза Американского общества по репродуктивной медицине (англ. Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis).

личественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитаны среднее арифметическое (*англ.* Mean, *M*) и стандартное отклонение (*англ.* Standard Deviation, *SD*) в формате $M \pm SD$; с ненормальным распределением — медиана (*англ.* Median, *Me*), первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles, Q_1 & Q_3) в формате $Me [Q_1; Q_3]$. Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах — n (%). Для сравнения непараметрических качественных данных в двух и более независимых группах проводился расчет χ^2 -показателя с определением p -значения; непараметрических ранговых и количественных переменных — U -критерия Манна — Уитни (p -значение); непараметрических количественных переменных в 3 группах — H -критерия Краскела — Уоллиса (p -значение). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,050$.

Результаты

В результате исследования получены данные жалоб, анамнеза, физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований, а также интраоперационной картины. Возраст пациенток на момент обследования — 20–48 лет; средний возраст — $(33,40 \pm 7,36)$ лет: *A* — $(31,90 \pm 7,30)$ лет; *B* — $(34,90 \pm 7,10)$ лет. Индекс массы тела у исследуемых пациенток составил 22,60 [20,00; 27,10] кг/м²: *A1* — 22,50 [21,00; 25,10] кг/м²; *A2* — 20,60 [19,00; 24,00] кг/м²; *B* — 23,30 [21,00; 27,30] кг/м² ($H = 3,254$; $p = 0,197$).

Анализ жалоб показал, что тазовая боль отмечалась у 81/99 (81,8%) пациентки: *A1* — 29/34 (85,3%); *A2* — 14/17 (82,4%); *B* — 38/48 (79,2%) ($\chi^2 = 0,506$; $p = 0,776$). Выраженность болевого синдрома по ВАШ составила 4,00 [3,00; 6,00] балла: *A1* — 5,00 [4,00; 6,75] баллов; *A2* — 6,00 [4,00; 7,00] баллов; *B* — 4,00 [2,00; 5,50] баллов ($H = 5,904$; $p = 0,050$). При сборе анамнеза учитывалась продолжительность симптомов в месяцах, которая составила 8 [3; 36] месяцев: *A1* — 12 [6; 36] месяцев; *A2* — 24 [7; 60] месяцев; *B* — 6 [1; 24] месяцев ($H = 9,169$; $p = 0,010$). Выраженность болевого синдрома в исследуемых группах представлена на рисунке (рис.).

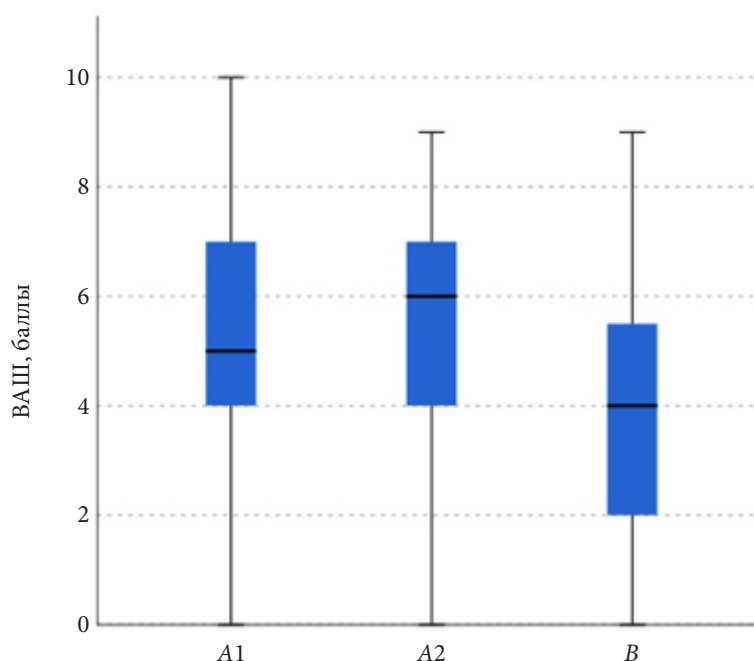


Рис. Выраженность болевого синдрома у пациенток в исследуемых группах

Жалобы на нерегулярные менструации предъявляли 12/99 (12,1 %) пациенток: A1 — 9/34 (26,5 %) пациенток; A2 — 2/17 (11,8 %) пациентки; B — 1/48 (2,1 %) пациентка. В ходе сбора анамнеза жалобы на диспареунию выявлены у 8/99 (8,1 %) пациенток: A1 — 3/34 (8,8 %) пациенток; A2 — 4/17 (23,5 %) пациенток; B — 1/48 (2,1 %) пациентки. Данные акушерско-гинекологического анамнеза представлены в табл. 1.

Из числа пациенток, которым проводилось оперативное лечение, 43/99 (43,4 %) принимали гормонотерапию до проведения оперативного лечения.

Таблица 1

Данные жалоб, акушерского и гинекологического анамнеза в исследуемых группах, абс. (отн.)

Признак	Группа A1 (n = 34)	Группа A2 (n = 17)	Группа B (n = 48)	$p(\chi^2)$
Дисменорея	22 (64,7)	12 (70,6)	23 (47,9)	$p_{A1-A2} = 0,675$ $p_{A1-B} = 0,133$ $p_{A2-B} = 0,108$
Обильные менструации	9 (26,5)	8 (47,1)	12 (25,0)	$p_{A1-A2} = 0,142$ $p_{A1-B} = 0,881$ $p_{A2-B} = 0,103$
Нерегулярные менструации	9 (26,5)	2 (11,8)	1 (2,1)	$p_{A1-B} < 0,001$ $p_{A1-A2} = 0,229$ $p_{A2-B} = 0,091$
Диспареуния	3 (8,8)	4 (23,5)	1 (2,1)	$p_{A1-A2} = 0,151$ $p_{A2-B} = 0,005$ $p_{A1-B} = 0,163$
Бесплодие	8 (23,5)	8 (47,1)	14 (29,2)	$p_{A1-A2} = 0,088$ $p_{A1-B} = 0,571$ $p_{A2-B} = 0,181$
Беременность в анамнезе:				
1	11 (32,3)	3 (17,7)	15 (31,3)	$p_{A1-A2} = 0,268$ $p_{A1-B} = 0,961$ $p_{A2-B} = 0,282$
2 и более	9 (26,5)	2 (11,8)	20 (41,7)	$p_{A1-A2} = 0,229$ $p_{A1-B} = 0,157$ $p_{A2-B} = 0,015$
Медицинские аборт в анамнезе	10 (29,4)	1 (6,0)	10 (20,8)	$p_{A1-A2} = 0,055$ $p_{A1-B} = 0,373$ $p_{A2-B} = 0,158$
Выкидыши в анамнезе	2 (5,9)	2 (11,8)	6 (12,5)	$p_{A1-A2} = 0,462$ $p_{A1-B} = 0,320$ $p_{A2-B} = 0,937$
Внематочная беременность	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)	$p_{A1-A2} > 0,050$ $p_{A1-B} > 0,050$ $p_{A2-B} > 0,050$
Воспалительные заболевания половых органов в анамнезе	17 (50,0)	5 (29,4)	21 (43,8)	$p_{A1-A2} = 0,162$ $p_{A1-B} = 0,577$ $p_{A2-B} = 0,300$

Окончание табл. 1

Признак	Группа A1 (n = 34)	Группа A2 (n = 17)	Группа B (n = 48)	p (χ^2)
Аденомиоз	12 (35,3)	4 (23,5)	10 (20,8)	$p_{A1-A2} = 0,394$ $p_{A1-B} = 0,146$ $p_{A2-B} = 0,817$
Рецидив эндометриоза	9 (26,5)	2 (11,8)	6 (12,5)	$p_{A1-A2} = 0,229$ $p_{A1-B} = 0,107$ $p_{A2-B} = 0,937$
Гормонотерапия в анамнезе:	24 (70,6)	6 (35,3)	13 (27,1)	—
агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона	9 (26,5)	2 (11,8)	2 (4,2)	
комбинированные оральные контрацептивы	12 (35,3)	2 (11,8)	5 (10,4)	
гестагены	7 (20,6)	3 (17,7)	8 (16,7)	

Примечания: расчет χ^2 -критерия для гормонотерапии в анамнезе не проводился; полужирным начертанием выделены показатели, в отношении которых различия в исследуемых группах пациенток были признаны статистически значимыми.

При первичном осмотре оценивались данные бимануального влагалищного исследования. Увеличение придатков отмечалось у 79/99 (79,9%) пациенток: A1 — 21/34 (61,8%) пациенток; A2 — 10/17 (58,8%) пациенток; B — 48/48 (100,0%) пациенток. Инфильтрат в области заднего свода влагалища, крестцово-маточных связок, параметриев выявлен у 34/99 (34,3%) пациенток: A1 — 20/34 (58,8%) пациенток; A2 — 3/17 (17,7%) пациенток; B — 11/48 (22,9%) пациенток. Болезненность при пальпации заднего свода влагалища, крестцово-маточных связок, параметриев, тракции за шейку матки достоверно чаще выявлялась у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. Данные физикального обследования представлены в табл. 2.

Таблица 2

Данные физикального обследования, абс. (отн.)

Признак	Группа A1 (n = 34)	Группа A2 (n = 17)	Группа B (n = 48)	p (χ^2)
Увеличение матки	5 (14,7)	2 (11,8)	7 (14,6)	$p_{A1-A2} = 0,774$ $p_{A1-B} = 0,988$ $p_{A2-B} = 0,773$
Увеличение придатков	21 (61,8)	10 (58,8)	48 (100,0)	$p_{A1-A2} = 0,840$ $p_{A1-B} < 0,001$ $p_{A2-B} < 0,001$
Инфильтрат в области заднего свода влагалища, крестцово-маточных связок, параметриев	20 (58,8)	3 (17,7)	11 (22,9)	$p_{A1-A2} = 0,006$ $p_{A1-B} < 0,001$ $p_{A2-B} = 0,650$
Болезненность при пальпации заднего свода, крестцово-маточных связок, параметриев, тракции за шейку матки	22 (64,7)	2 (11,8)	15 (31,3)	$p_{A1-A2} < 0,001$ $p_{A1-B} = 0,003$ $p_{A2-B} = 0,117$

Примечание: полужирным начертанием выделены показатели, в отношении которых различия в исследуемых группах пациенток были признаны статистически значимыми.

Нами проанализированы данные лабораторных исследований, оценивался уровень онкомаркеров СА 125 и HE4 (табл. 3). Концентрация СА 125 в исследуемых группах составила 33,04 [16,90; 49,10] ЕД/мл: А1 — 34,80 [13,00; 44,70] ЕД/мл; А2 — 31,5 [24,4; 50,9] ЕД/мл; В — 32 [18,4; 52,5] ЕД/мл; статистически значимых различий не выявлено. Уровень HE4 составил 36,3 [33,9; 45,2] пмоль/л: А1 — 35,1 [34,6; 35,8] пмоль/л; А2 — 47,1 [40,8; 51,1] пмоль/л; В — 31,5 [18,3; 55,2] пмоль/л ($H = 3,147$; $p = 0,207$).

Таблица 3

Данные лабораторных исследований в исследуемых группах, абс. (отн.)

Онкомаркер	Группа А1 ($n = 21$)	Группа А2 ($n = 12$)	Группа В ($n = 32$)	p (χ^2)
СА 125 >35 ЕД/мл	10 (47,6)	5 (41,7)	14 (43,8)	$p_{A1-A2} = 1,000$ $p_{A1-B} = 0,981$ $p_{A2-B} = 0,985$
HE4 >70 пмоль/л	0 (0)	0 (0)	1 (3,1)	$p_{A1-A2} = 1,000$ $p_{A1-B} > 0,05$ $p_{A2-B} > 0,05$

Примечание: отличие численности пациенток в исследуемых группах связано с тем, что учитывались только те женщины, которые предоставили данные лабораторных исследований.

При анализе данных ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза учитывались увеличение придатков, наибольший диаметр образования в их области, экзогенность, наличие взвеси, инфильтрата в ретроцервикальной клетчатке, наличие спаечного процесса. Увеличение придатков выявлено у 86/99 (86,9 %) пациенток: А1 — 27/34 (79,4 %); А2 — 11/17 (64,7 %); В — у 48/48 (100,0 %) пациенток ($\chi^2 = 9,318$; $p = 0,009$). Наибольший диаметр образования составил 50,0 [38,0; 66,0] мм: А1 — 46,5 [35,8; 63,3] мм; А2 — 47,5 [38,0; 72,0]; В — 57,5 [42,3; 69,3] мм; при этом статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2 = 1,505$; $p = 0,471$). Инфильтрат в ретроцервикальной клетчатке выявлен у 35/99 (35,4 %) пациенток: А1 — 20/34 (58,8 %) пациенток; А2 — 4/17 (23,5 %) пациенток; В — 11/48 (22,9 %) пациенток (при этом интраоперационно, в отличие от УЗИ, инфильтрат обнаружен только у пациенток группы А1). Спаечный процесс органов малого таза обнаружен у 26/99 (26,3 %) пациенток: А1 — 13/34 (38,2 %) пациенток; А2 — 2/17 (11,8 %) пациенток; В — 11/48 (22,9 %) пациенток ($\chi^2 = 4,639$; $p = 0,098$). Данные УЗИ представлены в табл. 4.

Интраоперационно наличие спаек в органах малого таза установлено у 86/99 (86,9 %) пациенток: А — 48/51 (94,1 %) пациенток; В — 38/48 (79,2 %) пациенток ($\chi^2 = 4,846$; $p = 0,028$). По сравнению с результатами УЗИ спаечный процесс достоверно чаще выявлялся при интраоперационной ревизии органов малого таза — 26,3 % и 86,9 % соответственно ($\chi^2 = 74,003$; $p < 0,001$).

При сравнении выраженности болевого синдрома у пациенток без спаечного процесса ($n = 13$) и с выявленными интраоперационно спайками ($n = 86$) оценки боли по ВАШ составили 5 [4; 6] и 4 [3; 6] баллов соответственно ($U = 535,5$; $p = 0,806$).

Таблица 4

Данные инструментальных исследований, интраоперационная картина у обследуемых пациенток, абс. (отн.)

Признак	Группа А1 ($n = 34$)	Группа А2 ($n = 17$)	Группа В ($n = 48$)	p (χ^2)
Диаметр образования яичника <60 мм	9 (26,5)	5 (29,4)	19 (39,6)	$p_{A1-A2} = 0,753$ $p_{A1-B} = 0,218$ $p_{A2-B} = 0,456$

Окончание табл. 4

Признак	Группа А1 (n = 34)	Группа А2 (n = 17)	Группа В (n = 48)	p (χ^2)
Эхогенность содержимого:				
гипоэхогенное	27 (79,4)	16 (94,1)	42 (87,5)	$p_{A1-A2} > 0,050$
гиперэхогенное	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)	$p_{A1-B} > 0,050$
неоднородное	0 (0)	0 (0)	4 (8,3)	$p_{A2-B} > 0,050$
Взвесь в структуре образований яичников	27 (79,4)	16 (94,1)	41 (85,4)	$p_{A1-A2} = 0,174$ $p_{A1-B} = 0,477$ $p_{A2-B} = 0,349$
Ретроцервикальный инфильтрат	20 (58,8)	4 (23,5)	11 (22,9)	$p_{A1-A2} = 0,018$ $p_{A1-B} < 0,001$ $p_{A2-B} = 0,959$
Спайки по УЗИ	13 (38,2)	2 (11,8)	11 (22,9)	$p_{A1-A2} = 0,051$ $p_{A1-B} = 0,134$ $p_{A2-B} = 0,324$
Спайки интраоперационно	32 (94,1)	16 (94,1)	38 (79,2)	$p_{A1-A2} = 1,000$ $p_{A1-B} = 0,060$ $p_{A2-B} = 0,158$

Примечание: полужирным начертанием выделены показатели, в отношении которых различия в исследуемых группах пациенток были признаны статистически значимыми.

Во время госпитализации всем пациенткам проведено оперативное лечение. Данные о проведенных оперативных вмешательствах представлены в табл. 5.

Таблица 5

Объем оперативных вмешательств у обследуемых пациенток, абс. (отн.)

Вид оперативного вмешательства	Группа А1 (n = 34)	Группа А2 (n = 17)	Группа В (n = 48)
Цистэктомия	23 (67,7)	15 (88,2)	27 (56,3)
Тубэктомия	6 (17,7)	1 (5,9)	3 (6,3)
Аднексэктомия	3 (8,8)	2 (11,8)	15 (31,3)
Экстирпация матки	1 (2,9)	0 (0)	3 (6,3)
Резекция яичника	16 (47,1)	12 (70,6)	11 (22,9)
Электрокоагуляция очагов эндометриоза	12 (35,3)	7 (41,2)	13 (27,1)
Выделение ретроцервикального инфильтрата	14 (41,2)	0 (0)	0 (0)
Чрескожная пункционная нефростомия	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)

Обсуждение

По нашим данным, средний возраст обследуемых пациенток составил (33,40±7,36) лет. Не выявлено статистически значимых различий между средним возрастом пациенток из рассматриваемых групп, что свидетельствует об однородности выборки. Эндометриоз чаще всего возникает у женщин репродуктивного возраста, такая закономерность обуслов-

лена наиболее высокими и стабильными уровнями эстрогенов, в частности эстрадиола, способствующего пролиферации и инвазии эндометриoidных гетеротопий [1, 8, 9].

Хроническая тазовая боль, бесплодие, дисменорея, диспареуния — наиболее частые симптомы, встречающиеся у пациенток с наружным генитальным эндометриозом [10–13]. В исследовании А. А. Попова и др. (2012) отмечалась более выраженная тазовая боль у пациенток с глубоким эндометриозом и эндометриомами в сравнении с женщинами с поверхностным эндометриозом, при этом наибольшая выраженность боли по ВАШ отмечалась у женщин с ГИЭ [14]. В работе Т. О. Ефименко (2016) наиболее выраженный болевой синдром также выявлен у пациенток с инфильтративными формами эндометриоза [15]. В нашем исследовании болевой синдром был наиболее выражен у пациенток с распространенным эндометриозом без инфильтрации (группа В) и составил в среднем 6,00 [4,00; 7,00] баллов; женщин с ГИЭ и эндометриозом яичников — 5,00 [4,00; 6,75] (группа А1) и 4,00 [2,00; 5,50] (группа А2) балла соответственно ($H = 9,169$; $p = 0,010$). Существует ряд гипотез, обосновывающих патогенез боли при эндометриозе: воспаление, нейроангиогенез в очагах эндометриoidных гетеротопий, механическое сдавление и повреждение нервных волокон эндометриoidным инфильтратом с перинеуральным прорастанием (нейропатическая боль), а также феномен центральной сенситизации [1, 16].

По данным разных авторов, наружный генитальный эндометриоз диагностируется с запозданием в 6–12 лет с момента появления первых симптомов¹ [17]. Согласно нашим данным, более продолжительная симптоматика при первом обращении к гинекологу отмечалась у пациенток с тяжелыми стадиями эндометриоза, при этом наибольшая продолжительность отмечалась у женщин с распространенным эндометриозом без инфильтрации и составила 24 [7; 60] месяцев ($H = 9,169$; $p = 0,010$). Такая особенность может быть объяснена длительным бессимптомным течением ГИЭ, клинически манифестирующего лишь при значительной степени инвазии в подлежащие ткани [18].

Бесплодие является частой жалобой пациенток с различными формами эндометриоза. По данным разных авторов, причинами бесплодия при эндометриозе могут быть снижение качества ооцитов, хронический воспалительный процесс тазовых органов, являющийся необходимым компонентом развития эндометриoidных гетеротопий, спаечный процесс, а также снижение частоты половых контактов вследствие диспареунии [16, 19, 20]. Наше исследование не выявило статистически значимых различий в распространенности бесплодия у обследуемых пациенток в зависимости от стадии и локализации эндометриоза.

Диспареуния является частой жалобой пациенток с эндометриозом тяжелых стадий, снижая качество жизни и регулярность половых контактов [10, 14, 21, 22]. При анализе клинической симптоматики у пациенток с распространенным эндометриозом без инфильтрации достоверно чаще выявлялись жалобы на диспареунию в сравнении с пациентками с эндометриомами ($\chi^2 = 8,132$; $p = 0,005$), что согласуется с данными авторов [15, 22]. Существует ряд факторов, приводящих к диспареунии у женщин с наружным генитальным эндометриозом: феномен аллодинии и центральной сенситизации, при котором нормальные по интенсивности стимулы в области половых органов воспринимаются женщиной как болевые; возникающий на фоне этого гипертонус мышц тазового дна усугубляет выраженность диспареунии [23, 26].

¹ Шестакова И. Г., Ипастова И. Д. Эндометриоз: новый консенсус — новые решения. Глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом как первый шаг к созданию отраслевых стандартов : информационный бюллетень. М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 16 с.

Бимануальное влагалищное исследование является важным этапом диагностики эндометриоза. Такие физикальные данные, как объемные образования в области придатков, узлы в маточно-крестцовой области, утолщение, напряжение или образования в крестцово-маточной связке, укорочение и напряжение сводов влагалища, наличие мелкобугристого образования в ректовагинальной области, часто обнаруживаются у женщин с ГИЭ¹ [25]. По данным нашего исследования увеличение придатков бимануально определялось у женщин во всех группах, однако наиболее часто у пациенток из группы В ($\chi^2_{A1-B} = 21,811$; $p_{A1-B} < 0,001$; $\chi^2_{A2-B} = 21,730$; $p_{A2-B} < 0,001$); инфильтрат в заднем своде влагалища и крестцово-маточных связок чаще определялся у женщин из группы А1 ($\chi^2_{A1-A2} = 7,761$; $p_{A1-A2} = 0,006$; $\chi^2_{A1-B} = 10,913$; $p_{A1-B} < 0,001$). Болезненность при пальпации заднего свода, крестцово-маточных связок, параметриев, тракции за шейку матки также наиболее часто выявлялась у пациенток из группы А1 ($\chi^2_{A1-A2} = 12,750$; $p_{A1-A2} < 0,001$; $\chi^2_{A1-B} = 8,966$; $p_{A1-B} = 0,003$). Гинекологическое исследование не всегда информативно [6]. Так, в нашем исследовании у 14/34 (41,2 %) пациенток группы А1 (с интраоперационно подтвержденным глубоким эндометриозом) при влагалищном исследовании инфильтрат в заднем своде не определялся.

Чувствительность трансвагинального УЗИ в диагностике эндометриоза составляет в среднем 91 %; для ГИЭ — 79 %, удовлетворяет критериям в случаях поражения крестцово-маточных связок, ректовагинальной перегородки, стенки влагалища, Дугласова пространства и ректосигмоидного отдела кишечника². При анализе данных инструментальных исследований органов малого таза у пациенток из группы А1 достоверно чаще определялся ретроцервикальный инфильтрат по результатам УЗИ ($\chi^2_{A1-A2} = 5,667$; $p_{A1-A2} = 0,018$; $\chi^2_{A1-B} = 10,913$; $p_{A1-B} < 0,001$), однако он выявлен не у всех пациенток с подтвержденным глубоким эндометриозом.

Эндометриоз является одной из наиболее частых причин формирования спаечного процесса органов малого таза, способствующего усилению тазовой боли, что объясняется повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов, факторов роста сосудов и нервов [9, 26]. В нашем исследовании в ходе интраоперационной ревизии органов малого таза спаечный процесс выявлен во всех группах пациенток и достоверно чаще определялся у пациенток из группы А ($\chi^2 = 4,846$; $p = 0,028$), при этом выраженность болевого синдрома при оценке по ВАШ не зависела от наличия спаек в малом тазу ($U = 535,5$; $p = 0,806$).

Заключение

У женщин с ГИЭ и распространенным эндометриозом без инфильтрации отмечается более выраженная хроническая тазовая боль, чем у пациенток с эндометриозными кистами яичников. При этом выраженность болевого синдрома у пациенток с наружным генитальным эндометриозом не зависит от наличия спаечного процесса органов малого таза.

Спаечный процесс более выражен у пациенток с эндометриозом тяжелой стадии. Трансвагинальное УЗИ является эффективным методом диагностики эндометриозных кист яичников, а также ГИЭ.

Список источников | References

1. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022; 379:e070750. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750>.

¹ Эндометриоз : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во акушеров-гинекологов. 2024. URL: <https://clck.ru/3GBMz7> (дата обращения: 20.11.2024).

² Там же.

2. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet*. 2021;397(10276):839–852. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00389-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-5).
3. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2019;25(5):592–632. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz012>.
4. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa V L, Ragusa R, et al. The burden of endometriosis on women's lifespan: A narrative overview on quality of life and psychosocial wellbeing. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(13):4683. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17134683>.
5. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1020827. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>.
6. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(11):666–682. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z>.
7. Dunselman GAJ, Beets-Tan RGH. Diagnosis of Endometriosis: Imaging. In: Giudice LC, Evers JLH, Healy DL (eds.). *Endometriosis: Science and practice*. Oxford: Wiley-Blackwell.; 2012. P. 299–308. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781444398519.ch29>.
8. Yarmolinskaya MI, Rusina EI, Khachatryan AR, Florova MS. Clinical picture and diagnosis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(5):4–21. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD6554-21>.
9. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu Sh, et al. Endometriosis. *Endocrine Reviews*. 2019;40(4):1048–1079. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>.
10. Martire FG, Lazzeri L, Conway F, Siciliano T, Pietropolli A, Piccione E, et al. Adolescence and endometriosis: Symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertility and Sterility*. 2020;114(5):1049–1057. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.012>.
11. Fong YF, Hon SK, Low LL, Lim Mei Xian K. The clinical profile of young and adolescent women with laparoscopically diagnosed endometriosis in a Singapore tertiary hospital. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;56(2):181–183. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.07.013>.
12. Chapron C, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bourdon M, Maignien C, Gaudet-Chardonnet A, et al. A new validated screening method for endometriosis diagnosis based on patient questionnaires. *eClinicalMedicine*. 2022;44:101263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101263>.
13. Markham R, Luscombe GM, Manconi F, Fraser IS. A detailed profile of pain in severe endometriosis. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. 2019;11(2):85–94. DOI: <https://doi.org/10.1177/2284026519838948>.
14. Popov AA, Manannikova TN, Chanturia TZ, Ramazanov MR, Fedorov AA, Slobodyanyuk BA. Comparative analysis of different forms of endometrioid disease: Case-control study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2012;(4):86–88. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/pvrdif>.
15. Efimenko TO. The structure, nature and intensity of pain in various forms of external genital endometriosis. *Journal Of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(2):24–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD65224-30>.
16. Falcone T, Flyckt R. Clinical management of endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(3):557–571. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002469>.
17. Borisova AV, Kozachenko AV, Frankevich VE, Chagovets VV, Kononikhin AS, Starodubtseva NL, et al. Risk factors for recurrence of external genital endometriosis after surgical treatment: Prospective cohort study. *Medical Council*. 2018;(7):32–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-32-38>.
18. Chamié LP, Ribeiro DMFR, Tiferes DA, Macedo Neto AC, Serafini PC. Atypical sites of deeply infiltrative endometriosis: Clinical characteristics and imaging findings. *RadioGraphics*. 2018;38(1):309–328. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.2018170093>.
19. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: A review. *JAMA*. 2021;326(1):65–76. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>.
20. Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of endometriosis: The origin of pain and subfertility. *Cells*. 2021;10(6):1381. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10061381>.
21. Begovich Yo, Solopova AG, Khlopkova SV, Son YeA, Ungiadze DYU, Idrisova LE. Assessing sexual dysfunction in patients with external genital endometriosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(4):354–364. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.345>.
22. Orazov MR, Radzinsky VE, Mikhaleva LM, Khamoshina MB, Bekulova MA. Dyspareunia as a hallmark of infiltrative forms of endometriosis. *Difficult Patient*. 2021;19(1):18–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2074-1995-2021-1-18-22>.
23. Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, Williams C, Noga H, Albert A, et al. Deep dyspareunia and sexual quality of life in women with endometriosis. *Sexual Medicine*. 2018;6(3):224–233. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2018.04.006>.

24. Wahl KJ, Orr NL, Lisonek M, Noga H, Bedaiwy MA, Williams C, et al. Deep dyspareunia, superficial dyspareunia, and infertility concerns among women with endometriosis: A cross-sectional study. *Sexual Medicine*. 2020;8(2):274–281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2020.01.002>.
25. Barinov SV, Lazareva OV, Ignatyev YT, Poluektov VL, Mozgovoy SI, Poluektov VV, et al. Actual issues of diagnosis of deep infiltrative endometriosis. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2020;80(1):10–17. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/hzgepb>.
26. Abd El-Kader AI, Gonied AS, Lotfy Mohamed M, Lotfy Mohamed S. Impact of endometriosis-related adhesions on quality of life among infertile women. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2019; 13(1):72–76. DOI: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5572>.

Информация об авторах

Сергей Владимирович Баринов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: barinov_omsk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0357-7097>

Оксана Вячеславовна Лазарева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: lazow@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0895-4066>

Юлия Игоревна Тирская — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5365-7119>

Татьяна Владимировна Кадцына — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: tatianavlad@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-5985>

Юрий Игоревич Чуловский — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: akusheromsk@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2541-7091>

Егор Андреевич Хорошкин — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: drrussian@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0433-8960>

Людмила Леонидовна Шкабарня — заведующий отделением гинекологии, перинатальный центр, Областная клиническая больница, Омск, Россия.

E-mail: l_shka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6080-1828>

Алёна Николаевна Эллерт — акушер-гинеколог отделения гинекологии, перинатальный центр, Областная клиническая больница, Омск, Россия.

E-mail: akusheromsk@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3824-8249>

Ирина Игоревна Сидорина — акушер-гинеколог отделения гинекологии, перинатальный центр, Областная клиническая больница, Омск, Россия.

E-mail: akusheromsk@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5036-5046>

Information about the authors

Sergey V. Barinov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: barinov_omsk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0357-7097>

Oksana V. Lazareva  — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: lazow@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0895-4066>

Yuliya I. Tirskaia — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5365-7119>

Tatyana V. Kadtsyna — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: tatianavlad@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-5985>

Yurij I. Tshulovsky — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: akusheromsk@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2541-7091>

Yegor A. Khoroshkin — Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: drrussian@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0433-8960>

Lyudmila L. Shkabarnya — Head of the Department of Gynecology, Perinatal Centre, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia.

E-mail: l_shka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6080-1828>

Alyona N. Ellert — Obstetrician-Gynecologist of the Department of Gynecology, Perinatal Centre, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia.

E-mail: akusheromsk@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3824-8249>

Irina I. Sidorina — Obstetrician-Gynecologist of the Department of Gynecology, Perinatal Centre, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia.

E-mail: akusheromsk@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5036-5046>

Рукопись получена: 9 марта 2024. Одобрена после рецензирования: 24 июня 2024. Принята к публикации: 9 января 2025.

Received: 9 March 2024. Revised: 24 June 2024. Accepted: 9 January 2025.

УДК 616-08-039.11::616.728.3:616.72-007.248

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.39><https://elibrary.ru/EGZFLT>

Доклиническая стадия гонартроза. Перспективы ранней хондропротективной терапии

Евгений Владимирович Аршин¹, Данил Анатольевич Горшков^{1,2}✉,
Михаил Александрович Радощёкин³, Ольга Витальевна Хлынова¹

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

² Клиническая больница Свердловского района, Пермь, Россия

³ Медицинский центр «Вита-Д», Чайковский, Россия

✉ Danilgorshcov@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Гонартроз (ГА) является существенной медицинской проблемой. Поздняя диагностика ГА, основанная на рентгенологических критериях, определяет снижение эффективности хондропротективных препаратов (ХП).

Цель — ультразвукографическим методом выявить ранние изменения гиалинового хряща (ГХ) коленных суставов и оценить структурно модифицирующее влияние хондропротективной терапии на раннюю стадию заболевания.

Материалы и методы. На первом этапе обследовано 186 пациентов с высоким риском развития ГА без клинко-рентгенологических признаков заболевания с остеоартритом иной локализации, кроме коленных суставов, верифицированной дорсопатией и ожирением. В контрольную группу вошел 31 здоровый человек без факторов риска развития ГА. На втором этапе 119 пациентов без верифицированного на момент начала исследования ГА в течение 2 лет принимали ХП, 67 пациентов оставались под наблюдением также 2 года, но без приема ХП. Исходно и через 2 года всем проводилось ультразвуковое исследование КС. Оценивалась динамика минимальной толщины ГХ, определяемая при измерении в 8 фиксированных зонах.

Результаты. Через 2 года толщина ГХ в контрольной группе уменьшилась до $(2,84 \pm 0,16)$ мм и не имела статистически значимых различий от исходного значения. В группе сравнения, в которой пациенты не принимали ХП, ГХ снизился на $(0,24 \pm 0,15)$ мм, что в 2,7 раза больше, чем в группе пациентов, получавших ХП, и в 4,8 раза больше, чем в контрольной группе ($p = 0,01$). В группе, получавшей ХП, минимальная толщина ГХ снизилась на $(0,09 \pm 0,12)$ мм и была сопоставима с показателями контрольной ($p = 0,49$).

Выводы. У пациентов высокого риска ГА определяется исходно низкая минимальная толщина ГХ и отмечается его интенсивная потеря в сравнении с контролем. Применение ХП у пациентов с высоким риском ГА позволяет предотвратить потерю ГХ на ранней доклинической стадии.

Ключевые слова: остеоартрит, гонартроз, гиалиновый хрящ, ультразвукография, диагностика, лечение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Всеми пациентами, принявшими участие в исследовании, подписано добровольное информированное согласие в соответствии с ОСТ 91500.14.0001–2002. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, закрепленными в Хельсинкской декларации (версии 2013 г.), и одобрено локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера (протокол № 9 от 25 октября 2017 г.).

Для цитирования: Доклиническая стадия гонартроза. Перспективы ранней хондропротективной терапии / Е. В. Аршин, Д. А. Горшков, М. А. Радощёкин, О. В. Хлынова // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 39–49. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.39>. EDN: <https://elibrary.ru/EGZFLT>.

Substantiation of the Preclinical Stage of Gonarthrosis. Prospects for Early Chondroprotective Therapy

Evgeny V. Arshin¹, Danil A. Gorshkov^{1,2✉}, Mikhail A. Radoshchekin³, Olga V. Khlynova¹

¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

² Clinical Hospital of the Sverdlovsk District, Perm, Russia

³ Medical Center "Vita-D", Tchaikovsky, Russia

✉ Danilgorshkov@yandex.ru

Abstract

The relevance of the problem. Late diagnosis of gonarthrosis (GA) based on radiological criteria determines a decrease in the effectiveness of chondroprotective drugs (CD).

The aim is to identify early changes in the hyaline cartilage of the knee joints and evaluate the effectiveness of chondroprotective therapy at an early stage of the disease.

Materials and methods. 186 patients with high risk of GA were examined. All patients signed an informed consent. 119 patients took CD for two years, 67 patients did not receive therapy. The control group consisted of 31 healthy people without GA risk factors. Initially and 2 years later, everyone underwent ultrasound examination of the knees. The dynamics of the minimum thickness of hyaline cartilage (HC) was evaluated.

Results. After 2 years, the HC height in the control group decreased to (2.84 ± 0.16) mm and had no statistically significant differences from the initial value. In the comparison group in which patients did not take CD, HC decreased by (0.24 ± 0.15) mm, which is 2.7 times more than in the group of patients receiving CD and 4.8 times more than in the control group ($p = 0.01$). In the group receiving CD, the minimum thickness of HC decreased by (0.09 ± 0.12) mm and was comparable with the indicators of the control group ($p = 0.49$).

Conclusions. In patients at high risk of GA, an initially low minimum cartilage thickness is determined, and its intensive loss is noted, compared with the control. The use of CD in patients at high risk of GA prevents the loss of HC at an early preclinical stage.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, hyaline cartilage, ultrasonography, diagnosis, treatment

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. All patients who participated in the study provided voluntary informed consent, in accordance with industry standards 91500.14.0001–2002. The study was conducted in compliance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki (Version 2013), and was approved by the Local Ethics Committee of the Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner (protocol No. 9 dated 25 October 2017).

For citation: Arshin EV, Gorshkov DA, Radoshchekin MA, Khlynova OV. Substantiation of the preclinical stage of gonarthrosis and prospects for early chondroprotective therapy. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):39–49. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.39>. EDN: <https://elibrary.ru/EGZFLL>.

© Аршин Е. В., Горшков Д. А., Радощёкин М. А., Хлынова О. В., 2024

© Arshin E. V., Gorshkov D. A., Radoshchekin M. A., Khlynova O. V., 2024

Список сокращений

ГА — гонартроз

ГХ — гиалиновый хрящ

ИМТ — индекс массы тела

КС — коленный сустав

МРТ — магнитно-резонансная томография

ОА — остеоартрит

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХП — хондропротективные препараты

AUC — площадь под кривой (*англ.* Area Under Curve)

М — среднее (*англ.* Mean)

ROC — рабочая характеристика приемника (*англ.* Receiver Operating Characteristic)

SD — стандартное отклонение (*англ.* Standard Deviation)

SISADOA — симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА (*англ.* Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis)

Введение

Распространенность остеоартрита (ОА) составляет 10–12 % среди мирового населения [1–4]. Чаще всего при ОА поражаются коленные суставы (КС). В 50 лет гонартрозом (ГА) страдает 50 % населения, 60 лет — 80 %, 70 лет и старше — 90 % [1, 5–7]. Помимо возраста существенными факторами риска являются отягощенная наследственность, гипермобильность суставов, повышенные физические нагрузки, ортопедические заболевания и травмы суставов в анамнезе [8–10].

Пациенты, страдающие ГА, особенно на поздних стадиях, испытывают хронические боли, которые с трудом поддаются консервативной терапии, вынуждающие к длительному приему нестероидных противовоспалительных препаратов с высоким риском ulcerогенных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, развития кардиальных тромбофилических событий и негативным влиянием на почечную функцию [11–13]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, в ближайшее десятилетие ГА станет четвертой причиной инвалидности у женщин, восьмой — у мужчин. Проблема неудовлетворительного эффекта терапии ГА зачастую связана с поздней диагностикой заболевания и формированием необратимых структурных изменений в КС. Последние исследования поменяли парадигму в отношении ОА. В основе заболевания установлены хронические воспалительные процессы, появляющиеся задолго до манифестации клинических симптомов [14–16].

Таким образом, актуальным является разработка новых диагностических критериев ГА, позволяющих выявлять заболевание на ранней доклинической стадии. Внедрение таких критериев позволит предложить превентивную эффективную терапию при еще сохраненной структуре гиалинового хряща (ГХ). В настоящее время существующие критерии диагноза ГА опираются преимущественно на рентгенографические изменения, которые являются поздними и, соответственно, не отвечают предъявляемым требованиям ранней диагностики заболевания [17–20]. Ряд исследований демонстрирует отсутствие прямой связи между выраженностью клинических симптомов ГА и рентгенографической картиной заболевания [21–24]. Согласно данным Балтиморского лонгитюдного исследования старения, рентгенологически подтвержденный ГА выявлен лишь у 53 % людей, испытывающих боль в КС. Другие работы также показывают, что боль в КС при ГА далеко не всегда сочетается с рентгенологическими признаками и это сочетание находится в диапазоне 15–76 % случаев [22, 25, 26]. Фундаментальное ограничение любой рентгенологической системы оценки ГА заключается в том, что характеристика степени морфологических изменений тканей сустава основывается на критериях, которые, как правило, отсутствуют в дебюте заболевания: сужении суставной щели, остеофитах, субхондральном склерозе и деформации кости. Таким образом, рентгенологический метод непригоден для диагностики раннего ГА [20, 24, 27, 28].

Первые попытки установить ранние изменения ГХ и выделить диагностические критерии раннего ГА предприняты Ф. П. Лютенем и др. (англ. F. P. Luyten et al.) в 2012 г. В их работе в качестве обязательных критериев фигурируют результаты инструментальных методов диагностики, таких как артроскопия или магнитно-резонансная томография (МРТ), которые включали в себя одну из двух возможных морфологических характеристик состояния хрящевой ткани: 1) повреждение хряща, выявленное при артроскопии; 2) признаки дегенерации хряща и (или) менисков и (или) наличие зон повреждения костного мозга в субхондральной зоне, выявляемых при МРТ. Однако высокая стоимость и инвазивность указанных методов, а также их низкая специфичность не позволила идее развиваться дальше проектной классификации [17, 29].

Несмотря на это, сохраняется высокая потребность в обновлении текущей классификации ГА. Целесообразность внедрения в практику критериев субклинического ГА также определяется данными, полученными в ряде эпидемиологических исследований. Показано, что в 40 % скрининговых наблюдений характерные для ГА изменения на рентгенограммах не сопровождаются болью в суставах. В то же время примерно у 10 % пациентов с интенсивными артралгиями при рентгенографии суставов патологические изменения не выявляются или отмечаются лишь слабо выраженные проявления ГА [20, 24, 27, 28]. Таким образом, отсутствует строгая корреляция между клинической картиной заболевания и его рентгенологическими проявлениями, по крайней мере на его начальных стадиях. Это подтверждает необходимость поиска наиболее информативного и при этом доступного скринингового инструмента в диагностике раннего ГА.

Одним из наиболее важных и перспективных методов в диагностике ГА является ультразвуковое исследование (УЗИ). В основе ультразвукографии лежат неионизирующие звуковые волны для создания изображений в режиме реального времени. Известно, что УЗИ-изменения ГХ появляются раньше рентгенографических признаков заболевания, зачастую еще до развития клинической картины ГА [30–34].

Выявление и стандартизация УЗИ-изменений ГХ на ранних субклинической и клинической дорентгенологической стадиях ГА позволило бы прогнозировать риск развития манифестного ГА у пациентов и, соответственно, определило бы применение эффективных мер по превентивной терапии заболевания.

Цель исследования — УЗИ-методом выявить у пациентов с высоким риском развития ГА, не имеющих общепринятых клинических и рентгенологических проявлений заболевания, ранние структурные ультразвукографические изменения ГХ КС, которые могли бы стать диагностическими критериями доклинической стадии ГА, и оценить структурно-модифицирующее влияние терапии хондропротективными препаратами (ХП) на раннюю стадию заболевания.

Материалы и методы

На первом этапе исследования обследовано 186 человек, составивших основную группу. Эти пациенты были без клинических и рентгенологических признаков ГА, но имели один и более факторов риска: дорсопатию (остеохондроз позвоночника, спондилолиз, спондилолистез, межпозвоночную грыжу, верифицированные рентгенологическим методом и (или) МРТ), ожирение, ОА любой локализации за исключением КС.

Критерии не включения: возраст младше 30 и старше 69 лет, наличие диагноза ревматоидного, псориатического, реактивного или иного острого или хронического поражения

суставов, кроме ОА; протезированный КС; вторичный посттравматический ГА; тяжелые сопутствующие состояния (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность IIБ–III стадий, хроническая болезнь почек 2–5 стадий, сахарный диабет); абсолютные и относительные противопоказания к терапии SISADOA¹; невозможность или нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании.

Средний возраст обследуемых составил ($47,87 \pm 9,25$) лет. Средний вес — ($74,56 \pm 14,87$) кг; индекс массы тела (ИМТ) — ($27,45 \pm 4,15$) кг/м². Соотношение мужчин и женщин — 1 : 1,6.

Контрольная группа — 31 здоровый человек без факторов риска развития ГА, сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст в группе — ($49,48 \pm 7,16$) лет. Средний вес — ($70,06 \pm 7,11$) кг; ИМТ — ($22,94 \pm 1,97$) кг/м². Соотношение мужчин и женщин — 1 : 1,8.

В дальнейшем с помощью метода программной рандомизации (Statistica 12) основная группа разделена на две исходно сопоставимые по возрасту, полу и ИМТ подгруппы (табл. 1):

- группа 1 ($n = 67$) — пациенты в течение 2 лет ситуационно принимали нестероидные противовоспалительные препараты;
- группа 2 ($n = 119$) — пациенты в течение 2 лет наблюдения получали ХП по следующей схеме: глюкозамина гидрохлорид 500 мг и хондроитина сульфат натрия 400 мг (коммерческое название «Терафлекс») — непрерывно в течении 24 месяцев; биоактивный концентрат, полученный методом экстракции с последующей делипидизацией и депротеинизацией из мелких морских рыб (коммерческое название «Алфлутоп»), — по 2 мл, внутримышечно, через день, на курс 20 инъекций, 4 курса за 2 года.

Основанием для терапии ХП послужило наличие у пациентов дорсопатии, ОА любой локализации, кроме КС (суставов кистей, стоп, вальгусная деформация I пальцев стоп и т.д.). Непрерывный двухгодичный прием глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата обоснован тем, что ОА — хроническое медленно прогрессирующее заболевание без тенденции к спонтанному регрессу, требует постоянства сывороточной концентрации терапевтических веществ. Длительный непрерывный прием ХП показал высокую эффективность и безопасность в ряде исследований [35, 36].

Таблица 1

Клиническая характеристика групп, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа			Контрольная ($n = 31$)
	Группа 1 ($n = 67$)	Группа 2 ($n = 119$)	Всего ($n = 186$)	
Возраст, лет	$48,00 \pm 8,86$	$47,80 \pm 9,49$	$47,87 \pm 9,25$	$49,48 \pm 7,16$
Вес, кг	$72,94 \pm 13,49$	$75,48 \pm 15,58$	$74,56 \pm 14,87$	$70,06 \pm 7,11$
ИМТ, кг/м ²	$27,13 \pm 3,93$	$27,63 \pm 4,27$	$27,45 \pm 4,15$	$22,94 \pm 1,97$

Примечание: М — среднее (англ. Mean); SD — стандартное отклонение (англ. Standard Deviation).

Всем лицам, вошедшим в основную (1 и 2) и контрольную группы в начале исследования и через 2 года проводилось УЗИ КС с определением толщины ГХ по стандартной методике в 5 участках каждого КС: в медиальных и латеральных мышечках бедренной и большеберцовой костей, а также феморопателлярном отделе. Из 10 полученных значений выбиралось минимальное (минимальная толщина ГХ). Исследование осуществлялось на аппарате Aloka ProSound F37 (Hitachi, Япония) линейным датчиком с частотой 7,5 МГц

¹ SISADOA — симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА (англ. Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis).

в режиме нативной гармоник. Скорость снижения толщины ГХ оценивалась как разница между его исходным значением и значением, полученным через 2 года.

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы Statistica 12. Для всех групп нормальность распределения установлена по критериям Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова при $p > 0,05$. Для описания полученных данных использовались значения $M \pm SD$. Для сравнения двух независимых выборок с нормальным распределением использовался t -критерий Стьюдента. Нулевая гипотеза отвергалась при значении уровня статистической значимости $p < 0,05$. Чувствительность и специфичность рассчитывались методом ROC-анализа¹. Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием программ Statistica 12 и MedCalc.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе исходная минимальная толщина ГХ КС за 2 года наблюдения незначительно снизилась. Динамика снижения ГХ не была статистически значима ($p = 0,19$).

Группа 1 (пациенты с факторами риска ГА, которые не принимали ХП) уже в начале исследования имела значимо меньшую, чем контрольная (на 11 %), минимальную толщину ГХ ($p = 0,01$) (табл. 2). Через 2 года толщина ГХ КС в этой группе снизилась на 9,3 %. Стоит отметить, что уменьшение толщины ГХ в группе 1 статистически значимо больше (на 20,8 %), чем в контрольной.

В группе 2 (пациенты с факторами риска по манифестному ГА, которые получали ХП на протяжении 2 лет исследования) выявлена лучшая динамика по сравнению с группой 1 (табл. 2). Исходная толщина ГХ в группе 2 была значимо ниже, чем в контрольной ($p = 0,01$), и сопоставима с аналогичным показателем в группе 1 ($p = 0,79$). Через 2 года толщина ГХ у пациентов группы 2 уменьшилась, но динамика двухгодичной убыли статистически значимо не отличалась от значений контрольной ($p = 0,20$).

Несмотря на сопоставимые исходные величины минимальной толщины ГХ в исследуемых группах, толщина ГХ через 2 года в группе 2 (принимавших ХП) была статистически значимо ($p = 0,03$) выше, чем в группе 1 (не получавших ХП). В общей сложности у пациентов группы 1 за 2 года динамика уменьшения толщины ГХ была выше в 4,8 раза, чем контрольной (не имеющих факторов высокого риска ГА), и 2,7 раза, чем группы 2.

Таблица 2

УЗИ-характеристика минимальной толщины ГХ в исследуемых группах, $M \pm SD$

Показатель	Группа 1 ($n = 67$)	p^*	Группа 2 ($n = 119$)	p^{**}	Контрольная группа ($n = 31$)	p^{***}
Минимальная толщина ГХ КС исходно, мм	$2,57 \pm 0,33$	0,01	$2,54 \pm 0,25$	0,01	$2,89 \pm 0,14$	0,79
Минимальная толщина ГХ КС через 2 года, мм	$2,33 \pm 0,38$	0,01	$2,45 \pm 0,26$	0,01	$2,84 \pm 0,16$	0,03
Динамика уменьшения толщины ГХ КС за 2 года, мм	$0,24 \pm 0,15$	0,01	$0,09 \pm 0,12$	0,20	$0,05 \pm 0,06$	0,01

Примечание: уровень значимости при сравнении групп * 1 и контрольной, ** 2 и контрольной, *** 1 и 2.

Выявленные значимые изменения ГХ у пациентов высокого риска ГА в период до появления у них каких-либо клинических или рентгенологических изменений аргументируют выделение ранней субклинической и дорентгенологической стадии ГА. Диагностически-

¹ ROC — рабочая характеристика приемника (англ. Receiver Operating Characteristic).

ми критериями субклинической стадии можно считать снижение минимальной толщины ГХ КС ниже 2,5 мм или на 0,2 мм и больше при проспективном двухлетнем наблюдении.

Предлагаемые новые ультразвукографические критерии для выявления раннего субклинического и дорентгенологического ГА обусловили необходимость определения чувствительности и специфичности этих методов. Для этого исследована дополнительная группа из 374 человек, отвечающих диагностическим критериям ГА, предложенным Келлгреном и Лоуренсом в 1957 г. и Альтманом в 1991 г. Чувствительность УЗИ-показателей составила 90 % (у подавляющего большинства пациентов с клиническим и тем более рентген-позитивным ГА имелось снижение толщины ГХ до 2,5 мм и ниже и (или) снижение за 2 года толщины ГХ на 0,2 мм и больше). Специфичность ультразвукографических критериев для ранней стадии ГА ожидаемо оказалась низкой, на уровне 48 %. Это связано с тем, что критерии предложены для доклинической стадии, когда у пациентов нет как клинических, так и рентгенологических проявлений ГА. По современным представлениям пациенты со сниженными показателями ГХ без клинических и рентгенологических проявлений трактуются как практически здоровые. Для того чтобы показать ошибочность таких представлений, мы провели проспективное пятилетнее наблюдение пациентами группы 1 ($n = 67$), не имевшими исходно клинических и рентгенологических проявлений ГА, но которые имели высокий риск развития этого заболевания. На протяжении 5 лет наблюдения представители группы 1 не получали хондропротективной терапии. Через 5 лет у 41/67 (61 %) пациента сформировался ГА с классическими клиническими проявлениями, а у 17/67 (25 %) человек верифицированы рентгенологические изменения, соответствующие ГА I–II степеней. В общей сложности у 58/67 (87 %) наблюдаемых нами пациентов в отсутствии терапии ХП в течение 5 лет развились характерные клинические и в ряде случаев рентгенологические проявления заболевания.

По результатам полученных данных проведен ROC-анализ с оценкой чувствительности и специфичности критериев и порогом разделения. Для минимальной высоты ГХ в 2,5 мм чувствительность составила 97 %, а специфичность 87 %. Для снижения высоты ГХ на 0,2 мм от исходного значения за двухгодичный период наблюдения — 86 % и 79 % соответственно (рис.).

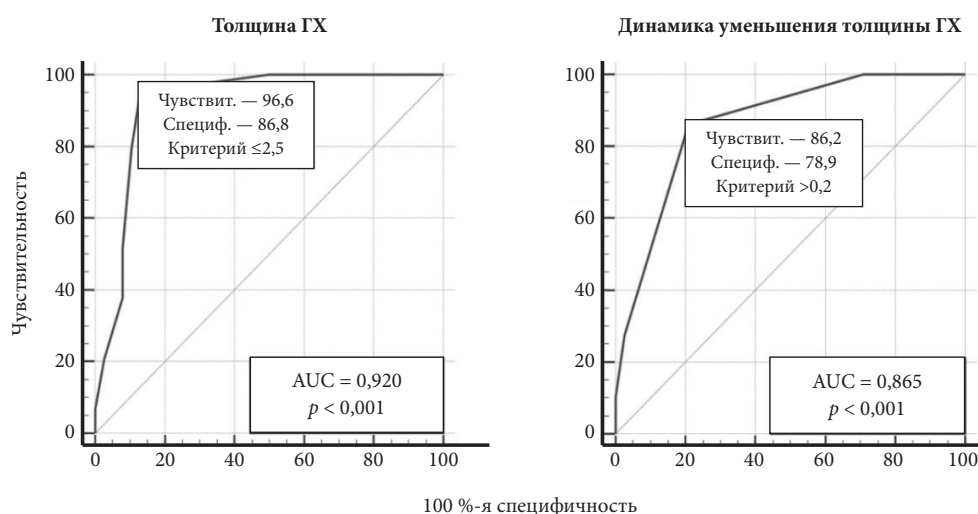


Рис. Чувствительность и специфичность критериев раннего ГА.
AUC — площадь под кривой (англ. Area Under Curve)

Таким образом, у пациентов с высоким риском ГА без клинических и рентгенологических проявлений ускоренные темпы снижения ГХ более 0,2 мм за 2 года или исходная минимальная величина ГХ в КС ниже 2,5 мм являются основанием для диагностики у них стадии субклинического латентного ГА, что предопределяет показания для раннего назначения ХП для получения истинного сберегающего ГХ эффекта.

Выводы

1. У пациентов без клинических и рентгенологических проявлений ГА, но с высоким риском развития манифестного заболевания имеются специфические ультразвукографические проявления, такие как исходная минимальная величина ГХ в КС ниже 2,5 мм и ускоренный темп снижения толщины ГХ более 0,2 мм за 2 года наблюдения.
2. Представленные критерии можно считать диагностическими для ранней субклинической и дорентгенологической стадии заболевания с чувствительностью в 97 % и специфичностью 87 % для минимальной высоты ГХ ниже 2,5 мм, 86 % и 79 % соответственно — для снижения высоты ГХ на 0,2 мм от исходного значения за двухгодичный период наблюдения.
3. Полученные данные позволяют по-новому взглянуть на проблему диагностики раннего ГА и открывают перспективы для дальнейших исследований в этом направлении. Внедрение в классификацию ГА его ранней доклинической стадии даст возможность проводить превентивную хондропротективную терапию в тот период заболевания, когда это будет наиболее эффективно и максимально реализует заложенный в нее сберегающий ГХ потенциал.

Список источников | References

1. Minnig MC, Golightly YM, Nelson AE. Epidemiology of osteoarthritis: Literature update 2022–2023. *Current Opinion in Rheumatology*. 2024;36(2):108–112. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000985>.
2. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023;5(9): e508–e822. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00163-7).
3. Plotnikova PA, Pavlova VN. Osteoarthritis: Aspects of epidemiology, etiology, prognosis. *Science Alley*. 2021;12(63):384–387. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/uugwsi>.
4. Kabalyk MA. Prevalence of osteoarthritis in Russia: Regional aspects of trends in statistical parameters during 2011–2016. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):416–422. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/xybwcl>.
5. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2019;393(10182):1745–1759. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).
6. Giorgino R, Albano D, Fusco S, Peretti GM, Mangiavini L, Messina C. Knee osteoarthritis: Epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: What else is new? An Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(7):6405. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24076405>.
7. Geng R, Li J, Yu C, Zhang C, Chen F, Chen J, et al. Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2023;26(4):481. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12180>.
8. Mazurov VI, Trofimova AS, Trofimov EA. Risk factors and some aspects of the pathogenesis of osteoarthritis. *North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2016;8(2):116–124. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/wlsqzr>.
9. Georgiev T, Angelov AK. Modifiable risk factors in knee osteoarthritis: Treatment implications. *Rheumatology International*. 2019;39(7):1145–1157. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04290-z>.

10. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: New insights. Part 1: The disease and its risk factors. *Annals of Internal Medicine*. 2000;133(8):635–646. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016>.
11. Voronina NV, Markina OI, Zhmerenetskii KV, Zharskiy SL, Fedorchenko YL, Davidovich IM, et al. Increase of safety of nonsteroid anti-inflammatory preparations in treatment of osteoarthritis in elderly patients. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(6):106–110. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed201821061106>.
12. Taskina EA, Kashevarova NG, Alekseeva LI. The place of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the current osteoarthritis guidelines. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):123–130. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-123-130>.
13. Karateev AE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the practice of a therapist. *Therapy*. 2024;1:138–148. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.1.138-148>.
14. Roelofs AJ, De Bari C. Osteoarthritis year in review 2023: Biology. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024;32(2):148–158. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.11.002>.
15. Terkawi MA, Ebata T, Yokota S, Takahashi D, Endo T, Matsumae G, et al. Low-grade inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: Cellular and molecular mechanisms and strategies for future therapeutic intervention. *Biomedicines*. 2022;10(5):1109. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051109>.
16. De Roover A, Escribano-Nunez A, Monteagudo S, Lories R. Fundamentals of osteoarthritis: Inflammatory mediators in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2023;31(10):1303–1311. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.06.005>.
17. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, Kraus VB, Nakata K, Sekiya I, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2018;47(4):457–463. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.006>.
18. Makarova MV, Proklova LV, Yavorskaya GV, Yunitcina AV, Yakobi AY, Valkov MYu. How data of ultrasound examination for x-ray 0 stage gonarthrosis may be objective. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2017;4(4):60–67. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2017-4-60-67>.
19. Kabalyk MA. The possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of microstructural changes in articular cartilage in osteoarthritis. *Perm Medical Journal*. 2018;35(3):15–23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj35315-23>.
20. Piccolo CL, Mallio CA, Vaccarino F, Grasso RF, Zobel BB. Imaging of knee osteoarthritis: A review of multimodal diagnostic approach. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2023;13(11):7582–7595. DOI: <https://doi.org/10.21037/qims-22-1392>.
21. D'Agostino V, Sorriento A, Cafarelli A, Donati D, Papalexis N, Russo A, et al. Ultrasound imaging in knee osteoarthritis: Current role, recent advancements, and future perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(16):4930. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13164930>.
22. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: A systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008;9:116. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-116>.
23. Identeg F, Senorski EH, Svantesson E, Samuelsson K, Sernert N, Kartus JT, et al. Poor associations between radiographic tibiofemoral osteoarthritis and patient-reported outcomes at 16 years after anterior cruciate ligament reconstruction. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2020;8(9):2325967120951174. DOI: <https://doi.org/10.1177/2325967120951174>.
24. Guermazi A, Roemer FW, Jarraya M, Hayashi D. A call for screening MRI as a tool for osteoarthritis clinical trials. *Skeletal Radiology*. 2023;52(11):2011–2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00256-023-04354-z>.
25. Vargas E Silva NCO, Dos Anjos RL, Santana MMC, Battistella LR, Marcon Alfieri F. Discordance between radiographic findings, pain, and superficial temperature in knee osteoarthritis. *Reumatologia*. 2020;58(6):375–380. DOI: <https://doi.org/10.5114/reum.2020.102002>.
26. Langworthy M, Dasa V, Spitzer AI. Knee osteoarthritis: Disease burden, available treatments, and emerging options. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2024;16:1759720X241273009. DOI: <https://doi.org/10.1177/1759720X241273009>.
27. Jiang T, Lau SH, Zhang J, Chan LC, Wang W, Chan PK, et al. Radiomics signature of osteoarthritis: Current status and perspective. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2024;45:100–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2023.10.003>.
28. Shao Z, Liang Z, Hu P, Bi S. A nomogram based on radiological features of MRI for predicting the risk of severe pain in patients with osteoarthritis of the knee. *Frontiers in Surgery*. 2023;10:1030164. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1030164>.
29. Luyten FP, Denti M, Filardo G, Kon E, Engebretsen L. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2012;20(3):401–406. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1743-2>.

30. Zhang H, Ning E, Lu L, Zhou J, Shao Z, Yang X, et al. Research progress of ultrasound in accurate evaluation of cartilage injury in osteoarthritis. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15:1420049. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1420049>.
31. Saito M, Ito H, Okahata A, Furu M, Nishitani K, Kuriyama S, et al. Ultrasonographic changes of the knee joint reflect symptoms of early knee osteoarthritis in general population; The Nagahama Study. *Cartilage*. 2022;13(1):19476035221077403. DOI: <https://doi.org/10.1177/19476035221077403>.
32. Eftekharsadat B, Khakbiz S, Badali A, Nasiri E, Babaei-Ghazani A. Diagnostic value of ultrasonography in knee osteoarthritis: A systematic review. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2024;29(1):39. DOI: https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_489_23.
33. Makarova MV, Agapitov AV, Yunitsyna AV, Yakobi AY, Valkov M. Ultrasound sonography and magnetic resonance imaging in the detection of degenerative changes of x-ray negative osteoarthritis of the knee. *Journal of New Medical Technologies. eJournal*. 2014;(1):100. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/tjbhtt>.
34. Podlipska J, Guermazi A, Lehenkari P. Comparison of diagnostic performance of semi-quantitative knee ultrasound and knee radiography with MRI: Oulu Knee Osteoarthritis Study. *Scientific Reports*. 2006; 6(1):22365. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep22365>.
35. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(2):524–533. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.24255>.
36. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: A randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*. 2001;357(9252):251–256. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03610-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03610-2).

Информация об авторах

Евгений Владимирович Аршин — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия.

E-mail: 1ewa1@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0468-4732>

Данил Анатольевич Горшков — аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия; ревматолог отделения первичной специализированной медико-санитарной помощи, Клиническая больница Свердловского района, Пермь, Россия.

E-mail: danilgorshkov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4344-0259>

Михаил Александрович Радощёкин — ревматолог, Медицинский центр «Вита-Д», Чайковский, Россия.

E-mail: radoshekin87@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9388-7573>

Ольга Витальевна Хлынова — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия.

E-mail: olgakhlynova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Information about the authors

Evgeny V. Arshin — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia.

E-mail: 1ewa1@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0468-4732>

Danil A. Gorshkov — Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia; Rheumatologist of the Department of Primary Specialized Health Care, Clinical Hospital of the Sverdlovsk District, Perm, Russia.

E-mail: danilgorshcov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4344-0259>

Mikhail A. Radoshchekin — Rheumatologist, Medical Center "Vita-D", Tchaikovsky, Russia.

E-mail: radoshchekin87@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9388-7573>

Olga V. Khlynova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia.

E-mail: olgakhlynova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Рукопись получена: 20 марта 2024. Одобрена после рецензирования: 28 октября 2024. Принята к публикации: 2 декабря 2024.

Received: 20 марта 2024. Revised: 28 October 2024. Accepted: 2 декабря 2024.

УДК 616.53-002.27

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.50>

<https://elibrary.ru/LXMVVI>



Роль показателей функции эндотелия и системы гемостаза в патогенезе развития розацеа

Елена Александровна Пиругина ✉

Российский университет медицины, Москва, Россия

✉ exomich@inbox.ru

Аннотация

Введение. Розацеа — хронический воспалительный дерматоз с преимущественным поражением кожи центральной части лица. Локализация высыпаний, преимущественно на коже центральной части лица, ухудшает качество жизни пациентов, вызывая психосоматические нарушения. Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патофизиологии розацеа, способствуя развитию воспаления, стойкому расширению капилляров и сосудистой гиперреактивности.

Цель работы — определить показатели функции эндотелия и системы гемостаза у пациентов с эритемато-телеангиэктатическим (ЭТР) и папуло-пустулезным (ППР) подтипами розацеа.

Материалы и методы. Обследовано 60 пациентов: 30 (50 %) с ЭТР и 30 (50 %) с ППР; 44 (73,33 %) женщины и 16 (26,67 %) мужчин; средний возраст — $(40,24 \pm 2,25)$ лет; средняя продолжительность заболевания составляла средняя продолжительность заболевания — $(3,55 \pm 1,20)$ лет. Также сформирована контрольная группа — 30 здоровых индивидов: 17 (56,67 %) женщин и 13 (43,33 %) мужчин в возрасте 26–55 лет (средний — $(38,10 \pm 1,26)$ лет). Состояние сосудистой стенки и микроциркуляции оценивалось методом фотоплетизмографии («АнгиоСкан-01 П»). Оценка системы гемостаза проводилась на анализаторе «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО «ГемаКор») с моделированием физиологических условий свертывания крови.

Результаты. У пациентов с розацеа выявлена эндотелиальная дисфункция, более выраженная при ППР, что проявлялось увеличением биологического возраста сосудов и жесткости стенок ($p < 0,050$). Показатели начальной скорости формирования сгустка и плотности сгустка также значимо выше у пациентов с ППР ($p = 0,031$ и $p = 0,014$ соответственно).

Обсуждение. При сопоставлении данных фотоплетизмографии и тромбодинамики подтверждено наличие эндотелиальной дисфункции и микроциркуляторных нарушений при ППР и ЭТР (более выражены при ППР), что подчеркивает значимость этих изменений в патогенезе заболевания.

Заключение. Установлено, что при ЭТР и ППР наблюдаются структурно-функциональные нарушения сосудов как крупного, так и мелкого калибра, нарушения на уровне микроциркуляторного русла, а также склонность к гиперкоагуляции и повышенному риску тромбообразования.

Ключевые слова: розацеа, жесткость сосудистой стенки, эндотелиальная дисфункция, тромбодинамика, гиперкоагуляция

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Все пациенты ознакомлены с информацией о методах исследования, подписали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании и публикацию его результатов. Исследование проведено согласно принципам Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова (с декабря 2023 г. — Российский университет медицины) (протокол № 11-22 от 17 ноября 2022 г.).

Для цитирования: Пиругина Е. А. Роль показателей функции эндотелия и системы гемостаза в патогенезе развития розацеа // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 50–58. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.50>. EDN: <https://elibrary.ru/LXMVVI>.

The Role of Endothelial Function Indicators and the Hemostasis System in the Pathogenesis of Rosacea Development

Elena A. Pirugina 

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

 exomich@inbox.ru

Abstract

Introduction. Rosacea is a chronic inflammatory dermatosis primarily affecting the central facial skin. The localization of lesions on visible areas significantly worsens patients' quality of life, leading to psychosomatic disorders. Endothelial dysfunction plays a key role in the pathophysiology of rosacea, contributing to inflammation, persistent capillary dilation, and vascular hyperreactivity.

Purpose of the work — to evaluate endothelial function and hemostatic system parameters in patients with erythematotelangiectatic rosacea (ETR) and papulopustular rosacea (PPR).

Materials and methods. 60 patients (30 (50 %) — ETR; 30 (50 %) — PPR) were examined, including 44 (73.33 %) women and 16 (26.67 %) men, with a mean age of (40.24 ± 2.25) years and an average disease duration of (3.55 ± 1.20) years. The control group consisted of 30 healthy individuals, including 17 (56.67 %) women and 13 (43.33 %) men, aged 26–55 years (mean age (38.10 ± 1.26) years). Vascular wall and microcirculation assessments were performed using photoplethysmography (AngioScan-01P). Hemostasis was analyzed with a “Thrombodynamics Analyzer T-2” (LLC “GemaKor”) simulating physiological blood coagulation conditions.

Results. Endothelial dysfunction was identified in rosacea patients, more pronounced in PPR, manifesting as increased vascular biological age and stiffness ($p < 0.050$). Initial clot formation rate and clot density were significantly higher in PPR patients ($p = 0.031$ and $p = 0.014$).

Discussion. Comparative analysis of photoplethysmography and thrombodynamics data confirmed endothelial dysfunction and microcirculatory disturbances in both rosacea subtypes, more pronounced in PPR, highlighting their role in disease pathogenesis.

Conclusion. ETR and PPR are associated with structural and functional vascular abnormalities, microcirculatory disturbances, hypercoagulation, and an elevated risk of thrombosis.

Keywords: rosacea, stiffness of the vascular wall, endothelial dysfunction, thrombodynamics, hypercoagulation

Conflict of interest. The author declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. All patients have been provided with information regarding the research methods and have signed a voluntary informed consent form in order to participate in the study and for the publication of its results. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, and the study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Evdokimov Moscow State Medical and Dental University (since December 2023 — Russian University of Medicine) (protocol No. 11-22 dated 17 November 2022).

For citation: Pirugina EA. The role of endothelial function indicators and the hemostasis system in the pathogenesis of rosacea development. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):50–58. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.50>. EDN: <https://elibrary.ru/LXMVVI>.

© Пиругина Е. А., 2025

© Pirugina E. A., 2025

Введение

Розацеа — хронический воспалительный дерматоз многофакторной природы с рецидивирующим течением, преимущественно локализующийся на коже центральной части лица [1]. Клинические проявления включают в себя транзиторную эритему в виде приливов крови, стойкую или переходящую эритему, папулы, пустулы, расширенные сосуды, фиматозные изменения и глазные симптомы [2]. Локализация высыпаний на коже лица об-

условливает снижение качества жизни пациентов, вызывая психологические отклонения вплоть до развития депрессивных состояний и социальной дезадаптации [3]. Эстетический дискомфорт, вызванный заболеванием, отрицательно сказывается на самооценке, восприятии состояния собственного здоровья, межличностных отношениях [4]. Расстройства психосоциальной сферы, развивающиеся на фоне розацеа, становятся причинами снижения взаимодействия в социальной, профессиональной и семейной аспектах жизни [5].

В настоящее время розацеа рассматривается как полиэтиологическое заболевание [6]. Согласно современным представлениям, ключевую роль в его развитии играют патологические изменения сосудов (ангиопатии), развивающиеся под воздействием различных экзогенных и эндогенных факторов [7]. К экзогенным триггерам относятся физические воздействия, такие как инсоляция, влияние тепла и холода, алиментарные факторы, включая потребление алкоголя, горячих напитков и пряностей, интенсивная физическая активность, нарушение барьерной функции кожи [8]; эндогенным — эмоциональные переживания, мигрень, болезни иммунной и эндокринной систем, патологии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистые заболевания [9].

Воздействие различных триггерных факторов активирует молекулы кателицидина (LL-37), которые в повышенных концентрациях обнаруживаются в коже пациентов, страдающих розацеа. Этот антимикробный пептид взаимодействует с клетками эндотелия сосудов, инициируя каскад биологических процессов. LL-37 усиливает продукцию хемокинов клетками дермы, что приводит к хемотаксису иммунных клеток, активизации врожденного иммунитета, стимуляции ангиогенеза и усилению воспалительного ответа. Эти изменения сопровождаются увеличением секреции фактора роста эндотелия сосудов (*англ.* Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), который способствует патологическому разрастанию капиллярной сети, характерному для розацеа [10, 11].

Розацеа может больше напоминать системное хроническое заболевание, чем локализованное поражение кожи лица, связанное со многими системными нарушениями [12]. Связь между розацеа и головными болями объясняется несколькими ключевыми механизмами [13]. Длительное течение воспалительных процессов приводит к повреждению нервных окончаний, что способствует появлению головной боли. Общность сосудистых изменений при розацеа и некоторых типах головной боли, а также нейрогенная модуляция могут играть роль в патогенезе обоих состояний, влияя на развитие и выраженность симптомов. Тройничный ганглий и его нервные волокна соединены с мозговыми оболочками и дуральными сосудами, а их стимуляция приводит к высвобождению вазоактивных нейропептидов, включая вещество Р и пептид, родственные гену кальцитонина [14]. Эти процессы приводят к нейрогенному воспалению, расширению сосудов и мигренозным болям. Выброс нейропептидов может также вызывать розацеаподобную эритему и приливы крови [15].

Некоторые исследователи предположили, что розацеа увеличивает вероятность сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними факторов риска. Доказательства ограничены и противоречивы. Сообщалось, что полиморфизм VEGF тесно связан с розацеа и является фактором риска аномальной коронарной микрососудистой сети. Те же пути активны и при розацеа, и при атеросклерозе, включая увеличение уровня LL-37, провоспалительных цитокинов и стресса эндоплазматического ретикула [16, 17].

Отклонения в системе микроциркуляции кожи играют важную роль в патогенезе розацеа, способствуя развитию хронического воспаления, устойчивой дилатации капилляров и повышенной реактивности сосудов к триггерным факторам. Однако точные механизмы сосуди-

стных нарушений, включая дисфункцию эндотелия, остаются недостаточно изученными, что обуславливает необходимость углубленных исследований. Таким образом, детальный анализ изменений микроциркуляции и их связи с воспалительными реакциями является важным для разработки инновационных и более эффективных подходов к лечению розацеа [18].

Цель работы — определить показатели функции эндотелия и системы гемостаза у пациентов с эритемато-телеангиэктатическим (ЭТР) и папуло-пустулезным (ППР) подтипами розацеа.

Материалы и методы

В проспективное клиническое исследование включено 60 пациентов (группа 1 (ЭТР) — 30/60 (50 %); группа 2 (ППР) — 30/60 (50 %)), среди которых 44/60 (73,33 %) женщины и 16/60 (26,67 %) мужчин (средний возраст — $(40,24 \pm 2,25)$ лет). Длительность заболевания варьировалась от 1 года до 10 лет и в среднем составила $(3,55 \pm 1,20)$ лет. Кроме того, сформирована контрольная группа (группа 3) из 30 здоровых индивидуумов, среди которых 17/30 (56,67 %) женщин и 13/30 (43,33 %) мужчин. Их возраст колебался от 26 до 55 лет (средний — $(38,10 \pm 1,26)$ лет).

Исследование проводилось на кафедре кожных и венерических болезней Российского университета медицины и в кожно-венерологическом отделении Долгопрудненской больницы (Московская область). Период наблюдения составил 2020–2023 гг.

Для определения основных показателей нарушения микроциркуляции у больных с ЭТР и ППР производилась регистрация данных фотоплетизмограммы с использованием диагностического прибора «АнгиоСкан-01П». Работа устройства основана на регистрации частоты сердечных сокращений, определении биологического возраста сосудов, индекса жесткости сосудистой стенки, уровня стресса. Диагностический комплекс во время проведения исследования накапливает информацию в течение 5 мин., после чего проводится компьютерный анализ, на основании которого выдаются результаты теста. Прибор имеет все обязательные сертификаты: патент на изобретение¹, декларация о соответствии требованиям государственных стандартов, регистрационное удостоверение на медицинское изделие², лицензия на производство и обслуживание № ФС-99-03-002939 [19].

Тест тромбодинамики предназначен для оценки состояния системы свертывания крови и выявления отклонений в процессах тромбообразования и фибринолиза. Он позволяет проанализировать взаимодействие плазменных факторов свертывания. Основой метода является моделирование процесса естественного тромбообразования в плазме крови, приближенное к физиологическим условиям. Процедура теста заключается в следующем:

- 1) в камеру с образцом плазмы вводят активатор свертывания, который запускает процесс тромбообразования;
- 2) образование тромба начинается в месте контакта с активатором и распространяется по плазме;
- 3) с помощью лазерной интерферометрии фиксируются скорость формирования тромба, его структура и развитие фибриновой сети.

¹ Способ неинвазивного определения функции эндотелия и устройство для его осуществления : пат. 2309668С1 РФ. № 2006105107/14 ; заявл. 20.02.2006 ; опубл. 10.11.2007 / А. С. Парфенов, М. А. Парфенова. EDN: <https://www.elibrary.ru/ziaohr>.

² Комплекс диагностический для анализа состояния сосудистой системы «АНГИОСКАН-01» по ТУ 9442-001-305770000090620-2008 с принадлежностями : регистрац. удостоверение на мед. изделие от 8 дек. 2011 г. № ФСР 2011/12488. URL: <https://clck.ru/3GLNm9> (дата обращения: 10.10.2023).

Это позволяет оценить динамику формирования тромба, его плотность, размеры и способность к дальнейшему росту. Такой метод предоставляет возможность выявить нарушения в системе свертывания крови, которые могут остаться незамеченными при других коагулометрических тестах [20].

Результаты измерения фотоплетизмографии и тромбодинамики у группы 3 (здоровых добровольцев) взяты за контрольные показатели.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2019. Для оценки достоверности различий между группами использован непараметрический критерий Манна — Уитни в связи с ненормальным распределением полученных данных. За статистически значимые приняты различия при уровне значимости $p < 0,050$.

Результаты

Проведение исследования по оценке функционального состояния эндотелия сосудов позволило выявить основные отклонения у больных розацеа и степень их выраженности в зависимости от подтипа заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Показатели фотоплетизмографии у исследуемых

Показатели	Группа 1 — ЭТР ($n = 30$)	Группа 2 — ППР ($n = 30$)	Группа 3 — кон- троль ($n = 30$)	p
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	80,83±1,58	82,53±1,50	74,53±0,42	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,354$
Биологический возраст сосудов, лет	39,83±1,46	44,06±1,16	36,83 ±1,25	$p_{1-3} = 0,339$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,001$
Жесткость сосудистой стенки, %	10,61±0,94	16,68±0,81	7,22 ±0,32	$p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,000$
Уровень стресса	277,10±40,95	306,03±38,15	118,46 ±3,97	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,663$

При анализе результатов фотоплетизмографии установлено, что у всех больных розацеа вне зависимости от формы наблюдаются достоверные отклонения по всем исследованным параметрам по сравнению с контрольной группой. Средние значения показателей, кроме биологического возраста сосудов и жесткости сосудистой стенки, в группах 1 и 2 не имеют статистически значимых различий, что подтверждает сопоставимость изменения эластичности сосудистой стенки у больных. У пациентов с ППР биологический возраст сосудов и жесткость сосудистой стенки значимо выше по сравнению с участниками исследования с ЭТР и здоровыми добровольцами (средние показатели биологического возраста и жесткости сосудов — (44,06±1,16) и (16,68±0,81)). Это указывает на значительную потерю эластичности артериальной стенки.

Исследование показателей гемостаза с использованием теста динамических изменений сгустка впервые позволило определить основные характеристики коагуляционных нарушений у больных розацеа (табл. 2).

Таблица 2

Показатели тромбодинамики у пациентов с ЭТР и ППР и группы здоровых добровольцев

Показатели	Группа 1 — ЭТР (n = 30)	Группа 2 — ППР (n = 30)	Группа 3 — кон- троль (n = 30)	p
Скорость роста сгустка, мкм/мин.	27,13±1,12	28,94±1,46	23,77±0,24	$p_{1-3} = 0,114$ $p_{2-3} = 0,052$ $p_{1-2} = 0,539$
Время задержки роста сгустка, мин.	1,08±0,06	1,15±0,06	0,96±0,04	$p_{1-3} = 0,207$ $p_{2-3} = 0,030$ $p_{1-2} = 0,370$
Начальная скорость роста сгустка, мкм/мин.	45,12±1,11	48,54±0,19	34,13±0,12	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,031$
Стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин.	27,13±1,12	28,94±1,46	23,77±0,24	$p_{1-3} = 0,114$ $p_{2-3} = 0,052$ $p_{1-2} = 0,539$
Размер сгустка через 30 мин., мкм	917,06±20,53	940,96±31,20	859,66±9,11	$p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{1-2} = 0,706$
Плотность сгустка, усл. ед.	17 893,73±824,73	19 319,87±903,08	15 920,30±117,18	$p_{1-3} = 0,046$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,014$
Время появления спонтанных сгустков, мин.	0,74±0,55	0,92±0,65	—	$p_{1-3} = 0,154$ $p_{2-3} = 0,154$ $p_{1-2} = 0,974$

Проведение теста тромбодинамики позволило определить основные гиперкоагуляционные нарушения у пациентов с ЭТР и ППР, проявляемые повышением показателей интегрального теста (начальной скорости роста сгустка) и сокращением времени появления спонтанных сгустков у всех больных по сравнению с группой контроля. Помимо этого, у больных с розацеа определено достоверное увеличение размеров сгустка и скорости его образования. Необходимо отметить, что у пациентов с ППР на фоне выраженной дисфункции эндотелия определялось достоверное, по сравнению с группой 1 (ЭТР), увеличение плотности сгустка ((19 319,87±903,08) против (17 893,73±824,73), $p < 0,014$). Увеличение этих параметров характеризуют реологические отклонения крови у пациентов с розацеа в сторону гиперкоагуляции.

Обсуждение

Неоангиогенез — это образование новых капилляров и сосудов, которое является физиологическим адаптивным процессом, но в условиях патологических изменений в тканях сопровождается ишемией. Некоторые медиаторы, такие как брадикинин, серотонин, гистамин, субстанция P, а также пептиды, включая вазоактивный кишечный пептид, пентагастрин и VEGF [21], в ответ на воздействие внешних и внутренних триггерных факторов инициируют неоангиогенез и вызывают вазодилатацию. Однако длительная активация этого процесса может привести к избыточному росту сосудов и их повышенной проницаемости. Клиническими проявлениями неоангиогенеза на коже являются формирование эритемы и телеангиэктазий, что характерно для всех подтипов розацеа. Изменения микро-

циркуляции, вызванные усилением ангиогенеза, провоцируют развитие фиброгенеза, миграцию эффекторных клеток в зону повреждения, что в конечном итоге приводит к инфильтрации. Клинически это проявляется в виде папул, пустул, узлов и фим [22]. Таким образом, современные данные подтверждают, что неоангиогенез, нарушения микроциркуляции, обусловленные дисфункцией эндотелиальной стенки и изменением реологических свойств крови, являются ключевыми триггерами развития розацеа, а также предикторами хронического воспалительного процесса [23]. Тем не менее основные механизмы сосудистой дисфункции при различных подтипах этого дерматоза остаются малоизученными.

В настоящей работе впервые сопоставлены данные двух современных методов исследования, позволяющих оценить функциональную активность сосудистой стенки и реологических свойств крови у пациентов с различными подтипами розацеа. Выявлено, что пациенты с ЭТР и ППР имеют признаки выраженной эндотелиальной дисфункции в отличие от участников исследования без розацеа. Наиболее значимые изменения наблюдались в жесткости сосудистой стенки и уровнях стресса. Результаты фотоплетизмографии показали, что у больных с ППР дисфункция эндотелия проявляется наиболее выражено. Тест тромбодинамики, являющийся современным диагностическим инструментом, позволяет выявить нарушения в системе гемостаза на всех этапах формирования кровяного сгустка. Этот метод, созданный отечественными учеными, уже успешно применяется в различных областях медицины, где необходимо исключить гиперкоагуляционные состояния [24, 25]. В рамках настоящего исследования использование высокочувствительного теста тромбодинамики позволило установить, что у пациентов с розацеа наблюдается склонность к гиперкоагуляции, что может указывать на системные изменения в гемостазе. Этот процесс сопровождается повышением ключевых показателей, таких как начальная и стационарная скорость формирования кровяного сгустка, а также увеличение его размеров, что свидетельствует об усиленной активности свертывающей системы крови. Выраженность выявленных реологических нарушений оказалась тесно связана с дисфункцией сосудистой стенки, включая нарушение барьерной функции эндотелия и повышенную проницаемость капилляров. Особое внимание привлек тот факт, что при ППР отклонения наиболее выражены, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов в различных клинических формах заболевания для разработки более целенаправленных терапевтических методов.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило, что различные формы розацеа связаны с эндотелиальной дисфункцией и гиперкоагуляцией, которые наиболее сильно выражены при воспалительных формах заболевания, таких как ППР. Полученные данные подчеркивают важность комплексного подхода к диагностике розацеа с использованием современных методов, включая фотоплетизмографию и тест тромбодинамики. Эти результаты открывают новые возможности для терапии, направленной на нормализацию микроциркуляции, снижение гиперкоагуляции и предотвращение прогрессирования воспалительных изменений. В перспективе требуется разработка терапевтических схем, включающих модуляторы ангиогенеза, препараты, улучшающие функции эндотелия, а также антикоагулянтные средства. Улучшение понимания сосудистых механизмов позволит повысить эффективность лечения пациентов с розацеа, минимизировать риск осложнений и улучшить качество их жизни.

Список источников | References

1. Nobeyama Y. Rosacea in East Asian populations: Clinical manifestations and pathophysiological perspectives for accurate diagnosis. *The Journal of Dermatology*. 2024;51(9):1143–1156. DOI: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.17411>.
2. Zuuren EJ, Arents BW, Linden MM, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New concepts in classification and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2021;22(4):457–465. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00595-7>.
3. Yang X, Cai M. New insights into the mutual promotion of rosacea, anxiety, and depression from neuroendocrine immune aspects. *Clinical, Cosmetic Investigational Dermatology*. 2023;16:1363–1371. DOI: <https://doi.org/10.2147/CCID.S413237>.
4. Chen M, Deng Z, Huang Y, Li J. Prevalence and risk factors of anxiety and depression in rosacea patients: A cross-sectional study in China. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;16(12):659171. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.659171>.
5. Marchitto MC, Chien AL. Rosacea and associated comorbidities: A Google Search trends analysis. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2020;13(7):36–40. PMID: <https://pubmed.gov/32983335>.
6. Fisher GW, Travers JB, Rohan CA. Rosacea pathogenesis and therapeutics: Current treatments and a look at future targets. *Frontiers in Medicine*. 2023;13(10):1292722. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1292722>.
7. Geng RS, Bourkas AN, Mufti A, Sibbald RG. Rosacea: Pathogenesis and therapeutic correlates. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2024;28(2):178–189. DOI: <https://doi.org/10.1177/12034754241229365>.
8. Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N, Aractingi S, Behar-Cohen F, Bourges J. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Molecular Vision*. 2021;13(27):323–353. PMID: <https://pubmed.gov/34035646>.
9. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):12035. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222112035>.
10. Deng Z, Chen M, Liu Y, Xu S, Ouyang Y, Shi W, et. al. A positive feedback loop between mTORC1 and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *European Molecular Biology Organization*. 2021;13(5):e13560. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202013560>.
11. Zeng Q, Yang J, Yan G, Zhang L, Wang P, Zhang H, et. al. Celastrol inhibits LL37-induced rosacea by inhibiting Ca²⁺/CaMKII-mTOR-NF-κB activation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;153:113292. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113292>.
12. Wang F, Kang EY, Liu C, Ng CY, Shao S, Lai EC, et. al. Diabetic patients with rosacea increase the risks of diabetic macular edema, dry eye disease, glaucoma, and cataract. *Asia Pacific Academy of Ophthalmology*. 2022;11(6):505–513. DOI: <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000571>.
13. Christensen CE, Andersen FS, Wienholtz N, Egeberg A, Thyssen JP, Ashina M. The relationship between migraine and rosacea: Systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2018;38(7):1387–1398. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102417731777>.
14. Alizada M, Sahin T, Sener O, Kocyigit P. Evaluation of dermatological and neurological aspects of the relationship between rosacea and headaches. *Diagnostics*. 2023;14(1):23. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14010023>.
15. Wienholtz NK, Christensen CE, Zhang DG, Rechnagel AA, Byrnel HV, Haugaard JH, et. al. Clinical characteristics of combined rosacea and migraine. *Frontiers in Medicine*. 2022;20(9):1026447. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1026447>.
16. Kulaklı S, Yıldırım S, Oğuz ID, Usta M, Tosun A, Akşan B. Evaluation of atherosclerotic risk in rosacea patients through serum fetuin-A and carotid intima media thickness. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2024;23(3):1075–1084. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.16094>.
17. Tsai T, Chiang Y, Huang Y. Cardiovascular risk and comorbidities in patients with rosacea: A systematic review and meta-analysis. *Acta Dermato-Venereologica*. 2020;100(17):adv00300. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-3668>.
18. Mylonas A, Hawerkamp HC, Wang Y, Chen J, Messina F, Demaria O, et. al. Type I IFNs link skin-associated dysbiotic commensal bacteria to pathogenic inflammation and angiogenesis in rosacea. *Journal of Clinical Investigation Insight*. 2023;8(4):e151846. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.151846>.
19. Matviyevskaya EN, Kolbasnikov SV. Possibilities of using the photoplethysmography method to assess the state of the vascular wall in patients with arterial hypertension with hyperuricemia in the general practitioner's office. *Upper Volga Medical Journal*. 2022;21(4):3–6. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/stmxxyh>.
20. Parshina SS, Ramazanova ZG, Afanasyeva TN. Global thrombodynamics test in diagnostics of thrombotic readiness syndrome in combination of cardiovascular and oncopathology. *Psychosomatic and Integrative Studies*. 2023;9(4):405. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/coxzln>.

21. Olisova OY, Dodina MI, Kushlinsky NE. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of rosacea and its drug correction. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2012;10(1):49–55. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/pejygl>.
22. Slesarenko NA, Leonova MA, Zakharova NB, Slesarenko NS, Reznikova MA. The role of vascular disorders in the occurrence and maintenance of inflammation in the pathogenesis of rosacea. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2012;8(2):650–654. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/pinupn>.
23. Bitkina OA, Pershina KS, Kontorashchikova KN, Dmitrieva AA, Thiele R. Methods of active physiotherapy in the treatment of rosacea (review). *Medical Almanac*. 2023;(1):14–22. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/blpfcn>.
24. Shilyaeva EV, Sorokin EP. Thrombodynamics as a method for assessing the coagulation system in victims with chest and abdominal injuries. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;(6):97. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.33077>.
25. Mochalov AB, Gorbunov BB. Global hemostasis tests (thrombodynamics and a thrombin generation test) and polymorphism of coagulation genes of hemostasis in acute coronary syndrome. *Modern Problems of Science and Education*. 2024;(5):94. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.33727>.

Информация об авторе

Елена Александровна Пиругина  — аспирант кафедры кожных и венерических болезней, Российский университет медицины, Москва, Россия.

E-mail: exomich@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5348-6639>

Information about the author

Elena A. Pirugina  — Postgraduate Student of the Department of Skin and Venereal Diseases, Russian University of Medicine, Moscow, Russia.

E-mail: exomich@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5348-6639>

Рукопись получена: 28 октября 2024. Одобрена после рецензирования: 19 января 2025. Принята к публикации: 3 февраля 2025.

Received: 28 October 2024. Revised: 19 January 2025. Accepted: 3 February 2025.

УДК 616.71-053.1:577.4

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.59><https://elibrary.ru/MVHVRU>

Влияние частоты сердечных сокращений на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Екатерина Борисовна Вахитова^{1,2}✉, Оксана Михайловна Хромцова^{1,2},
Михаил Викторович Архипов¹, Яков Григорьевич Божко¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия

✉ ebzd@mail.ru

Аннотация

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) приводит к неуклонному ухудшению качества жизни (КЖ) пациентов и снижению толерантности к физическим нагрузкам. Многочисленные исследования подтвердили роль повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ухудшении прогноза больных ХСН — при ЧСС более 75 уд./мин. необходимо ее уменьшение для оптимизации клинического статуса пациентов.

Цель работы — проанализировать взаимосвязь ЧСС с КЖ и толерантностью к физическим нагрузкам у больных ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материалы и методы. Для усовершенствования терапии систолической ХСН проведено сравнительное исследование. Обследовано 80 больных (54 мужчины и 26 женщин, средний возраст — $(66,3 \pm 7,9)$ года) с анамнезом перенесенного инфаркта миокарда давностью более 3 месяцев и синусовым ритмом, с ХСН II–III функциональных классов по NYHA и сниженной ФВ ЛЖ ($<40\%$).

Результаты. На фоне достижения оптимальной ЧСС и артериального давления (АД) отмечены достоверно лучшие показатели КЖ у пациентов с ЧСС 60–69 уд./мин. Наиболее низкие показатели функциональной активности отмечены при ЧСС 55–59 уд./мин., а социально-психологической при ЧСС 70–75 уд./мин. Толерантность к физическим нагрузкам выше в группе пациентов с ЧСС 60–69 уд./мин, самые низкие ее показатели отмечены при ЧСС 70–75 уд./мин.

Обсуждение. Определение оптимального диапазона ЧСС у пациентов с ХСН на фоне постинфарктного кардиосклероза позволяет прицельно проводить титрацию дозировки β -адреноблокатора, добиваясь улучшения КЖ и клинико-функционального статуса пациентов.

Заключение. У пациентов с ХСН на фоне титрации терапии β -адреноблокаторами и ивабрадином от минимальных до целевых доз наиболее оптимальные показатели физической активности и КЖ продемонстрировали больные с ЧСС 60–69 уд./мин. при сохранении оптимального уровня АД 120–129/70–79 мм рт. ст.

Ключевые слова: качество жизни, хроническая сердечная недостаточность, частота сердечных сокращений, низкая фракция выброса, левый желудочек

Конфликт интересов. О. М. Хромцова — член редакционного совета «Уральского медицинского журнала»; не принимала участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Получено официальное разрешение на проведение исследования во всех упомянутых в работе больницах; набор пациентов осуществлен при наличии разрешения локального этического комитета лечебного учреждения. От пациентов получено добровольное информированное согласие на включение исследования и публикацию его результатов в анонимном виде. Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом Центральной городской больницы № 7 (Екатеринбург) (протокол № 103 от 31 января 2019 г.). Работа проведена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации.

Для цитирования: Влияние частоты сердечных сокращений на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. Б. Вахитова, О. М. Хромцова, М. В. Архипов, Я. Г. Божко // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 59–69. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.59>. EDN: <https://elibrary.ru/MVHVRU>.

The Effect of Heart Rate on Quality of Life in Patients with Chronic Heart Failure

Ekaterina B. Vakhitova^{1,2}✉, Oksana M. Khromtsova^{1,2}, Mikhail V. Arkhipov¹, Yakov G. Bozhko¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia

✉ ebzd@mail.ru

Abstract

Introduction. Chronic heart failure (CHF) leads to a steady deterioration in the quality of life (QOL) and a decrease in exercise tolerance of patients. Numerous studies have confirmed the role of increased heart rate in worsening the prognosis of CHF — heart rate more than 75 bpm needs reduction to optimize the clinical status of patients.

The purpose of the study is to analyze the effect of heart rate on QOL and exercise tolerance in patients with CHF with a low left ventricular ejection fraction.

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted. 80 patients (54 men and 26 women, average age — (66.3 ± 7.9) years) with postinfarction atherosclerosis and sinus rhythm, with CHF II–III NYHA functional classes with an ejection fraction less than 40 % were examined.

Results. Significantly better QOL indicators were noted in patients with heart rate 60–69 bpm. The lowest indicators of functional activity were noted at 55–59 bpm, and socio-psychological activity at 70–75 bpm. Exercise tolerance is higher in patients with a heart rate of 60–69 bpm, its lowest rates were noted at 70–75 bpm.

Discussion. The optimal heart rate range determination in patients with postinfarction atherosclerosis and CHF allows targeted titration of the β -blocker dosage, achieving an improvement in QOL and the clinical and functional status of patients.

Conclusion. In patients with CHF careful selection of β -blockers and ivabradine therapy demonstrates the most optimal indicators of physical activity and QOL with a heart rate of 60–64 bpm and 65–69 bpm.

Keywords: quality of life, chronic heart failure, heart rate, low ejection fraction, left ventricle

Conflict of interest. Oksana M. Khromtsova is Editorial Council member of *Ural Medical Journal*, and she did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. Official permission has been granted to conduct the study at all the hospitals listed in the research paper. The recruitment of patients was conducted with the approval of the local ethical committee of each medical institution. All patients provided voluntary, informed consent for their participation in the study and for the publication of its findings, on an anonymous basis. The study protocol has been approved by the independent ethics committee of Central City Hospital No. 7 in Ekaterinburg (Protocol No. 103 dated 31 January 2019). This work has been conducted in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

For citation: Vakhitova EB, Khromtsova OM, Arkhipov MV, Bozhko YG. The effect of heart rate on quality of life in patients with chronic heart failure. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):59–69. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.59>. EDN: <https://elibrary.ru/MVHVRU>.

Список сокращений

6МХ — тест 6-минутной ходьбы

95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

АД — артериальное давление

ББ — β -адреноблокаторы

ИБС — ишемическая болезнь сердца

иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

КЖ — качество жизни

ЛЖ — левый желудочек

ОР — относительный риск

ФВ — функция выброса

ФК — функциональный класс

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЧСС — частота сердечных сокращений

BEAUTIFUL — рандомизированное исследование заболеваемости и смертности при применении ингибитора I_f -каналов ивабрадина у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка (*англ.* Morbidity-Mortality Evaluation of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Disease and Left-Ventricular Dysfunction)

MDRD — исследование изменения рациона питания при заболеваниях почек (*англ.* Modification of Diet in Renal Disease Study)

Me — медиана (*англ.* Median)

MLHFQ — Миннесотский опросник качества жизни пациентов с сердечной недостаточностью (*англ.* Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)

НУНА — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (*англ.* New York Heart Association)

Q_1 & Q_3 — первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles)

SHIFT — международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование лечения систолической сердечной недостаточности ингибитором I_f -каналов ивабрадином (*англ.* Systolic Heart Failure Treatment with the I_f Inhibitor Ivabradine Trial)

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности в мире на протяжении последних 20 лет, в перечне основных причин смертности в 2021 г. они заняли первое место [1].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом сердечно-сосудистого континуума. Распространенность ХСН, по данным популяционных исследований, в различных странах мира варьируется от 0,3 % до 5,3 % [2]. Согласно крупному регистру ЭПОХА-ХСН, в России отмечается высокая распространенность ХСН I–IV функциональных классов (ФК) с неуклонным ее увеличением в 1998–2017 гг. (с 6,1 % до 8,2 %) [3].

Накопленная доказательная база применения лекарственной терапии у пациентов с различными фенотипами ХСН сегодня позволяет повлиять на продолжительность жизни таких больных, добавляя в среднем 8,3 года выживаемости без событий условному пациенту 55-летнего возраста, имеющему сниженную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Однако до сих пор дискуссионным остается вопрос, связанный с изменением качества жизни (КЖ) больных, которым впервые назначаются гемодинамические препараты,

влияющие на продолжительность жизни при ХСН (блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, β -адреноблокаторы (ББ)), или возобновляется базисная терапия ХСН после перенесенной острой декомпенсации. При этом уровень КЖ напрямую зависит от эффективности проводимой терапии [4] и тесно взаимосвязан с состоянием больного, в первую очередь показателями гемодинамики: артериальным давлением (АД), частотой сердечных сокращений (ЧСС).

Для анализа КЖ используются различные опросники. Одним из таких (стандартизирован для оценки КЖ у пациентов с ХСН) является Миннесотский опросник КЖ пациентов с ХСН (*англ.* Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ) [5].

Цель работы — проанализировать взаимосвязь ЧСС с КЖ и толерантностью к физическим нагрузкам у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ.

Материалы и методы

Исследуемая выборка

Проведено сравнительное исследование, посвященное рационализации лечения пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ. Длительность наблюдения составила 6 месяцев. Пациент приступал к процедурам 1 визита только после подписания добровольного информированного согласия.

В исследование включено 80 больных: 54 мужчины и 26 женщин, средний возраст — $(66,3 \pm 7,9)$ года.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; диагноз — ХСН II–III ФК по NYHA¹; ФВ ЛЖ $<40\%$; наличие постинфарктного кардиосклероза (давность перенесенного инфаркта миокарда не менее 3 месяцев); отсутствие клинических проявлений стенокардии либо наличие проявлений стабильной стенокардии напряжения (I–II ФК) и синусового ритма.

Критерии исключения: наличие гиперчувствительности, аллергии и других предусмотренных инструкцией к препарату противопоказаний к применению любого из исследуемых лекарственных средств; острая сердечная недостаточность, симптоматическая гипотензия и (или) систолическое АД менее 100 мм рт. ст., острый инфаркт миокарда, инсульт, оперативные вмешательства на сердце; чрескожные вмешательства на коронарных артериях в течение последних 3 месяцев; гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма в виде постоянной или непрерывно рецидивирующей формы фибрилляции предсердий; стенокардия напряжения III–IV ФК; бронхообструктивные заболевания; симптоматическая брадикардия или атриовентрикулярная блокада 2–3 степеней без установки электрокардиостимулятора; тяжелые клапанные пороки сердца (стеноз и недостаточность III–IV степеней); постоянная длительная потребность в глюкокортикостероидах, нестероидных противовоспалительных средствах или ингибиторах циклооксигеназы-2, кроме ацетилсалициловой кислоты в кардиологических дозах; тяжелая хроническая болезнь почек (5 стадия) и (или) расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD² менее 30 мл/мин./1,73 м²; морбидное ожирение (индекс массы тела >40 кг/м²), а также невозможность соблюдения протокола исследования вследствие выраженных когнитивных нарушений, злоупотребления алкоголем или иных причин.

¹ NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (*англ.* New York Heart Association).

² MDRD — исследование изменения рациона питания при заболеваниях почек (*англ.* Modification of Diet in Renal Disease Study).

Все пациенты, включенные в исследование, имели II–III ФК ХСН по классификации, сниженную ФВ ЛЖ (<40 %) на фоне синусового ритма; 72/80 (90,00 %) больных страдали артериальной гипертензией. Среди ассоциированных и сопутствующих заболеваний выявлены: хроническая болезнь почек 1–4 стадий — 80/80 (100,00 %); избыточная масса тела и ожирение 1–2 степеней — 61/80 (76,25 %); сахарный диабет 2 типа — 9/80 (11,25 %).

Обследование и терапия

В ходе клинического протокола проведено обследование пациентов:

- 1) анамнез, объективное исследование;
- 2) оценка тяжести клинических проявлений ХСН по шкале оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева;
- 3) оценка общеклинических и биохимических параметров крови и уровня мозгового натрийуретического пептида до и после лечения;
- 4) электрокардиография и эхокардиография;
- 5) определение функционального статуса при помощи теста 6-минутной ходьбы (6МХ);
- 6) оценка комплаентности при помощи опросника Мориски — Грина;
- 7) определение параметров КЖ с помощью MLHFQ.

Исходно все пациенты получали базовую терапию: периндоприл — 2,5–7,5 мг в сутки; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ББ. ББ назначали с минимальных доз с последующим медленным (раз в 2 недели) титрованием доз. При титрации доз стремились достигнуть целевых доз (10 мг бисопролола или 25 мг карведилола), при их непереносимости — максимально переносимых. При титровании доз ББ пациентам проводился контроль уровня АД, клинического состояния. При недостижении целевых доз ББ на фоне артериальной гипотонии пациентам дополнительно добавлялся ингибитор I_f-каналов ивабрадин (5 или 7,5 мг 2 раза в сутки). Целевым считался уровень ЧСС менее 70 уд./мин. Также все пациенты получали статины и ацетилсалициловую кислоту в рамках терапии ишемической болезни сердца (ИБС). Ситуационно на фоне развития ангинозных приступов пациентами могли применяться нитраты короткого действия; пролонгированные нитраты не назначались ввиду отсутствия потребности в них. Для контроля симптомов, связанных с застоем при ХСН, использовался торасемид в дозах 5–10 мг в сутки.

Статистический анализ

Результаты проанализированы с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот (n (%)); количественные — медианы (*англ.* Median, Me), а также первого и третьего квартилей (*англ.* First and Third Quartiles, Q₁ & Q₃) (Me [Q₁; Q₃]). Поскольку посредством критерия Шапиро — Уилка определено отсутствие достоверных отличий распределения от нормального, для определения достоверности различий применен t -критерий Стьюдента (значимость различий при $p < 0,050$). Влияние исследуемых параметров оценено по показателю относительного риска (ОР) в пределах 95 % доверительного интервала (ДИ). Расчет ОР проведен посредством четырехпольных таблиц, статистическая значимость результата оценена в пределах 95 % ДИ.

Результаты

В течение 1,0–1,5 месяцев достигнут рекомендованный в терапии ИБС уровень ЧСС (55–60 уд./мин.) у 100 % больных. Тем не менее у ряда пациентов наблюдались симптомы,

снижающие КЖ. Так, у 12/80 (15,00 %) человек — частое головокружение; 16/80 (20,00 %) — ортостатическая гипотония; 32/80 (40,00 %) — усиление слабости и утомляемости при привычных физических нагрузках. В связи с этим тактика лечения изменена в сторону уменьшения дозы ББ (и ивабрадина). Развившиеся нежелательные эффекты связаны именно с уменьшением ЧСС, поскольку в период титрования дозы ББ дозы других препаратов, влияющих на АД, не изменялись.

Через 6 месяцев от начала лечения пациенты распределены на 4 группы в зависимости от ЧСС:

- 1) 55–59 уд./мин. — 13/80 (16,25 %);
- 2) 60–64 уд./мин. — 21/80 (26,25 %);
- 3) 65–69 уд./мин. — 32/80 (40,00 %);
- 4) 70–75 уд./мин. — 14/80 (17,50 %).

В начале наблюдения анализ КЖ показал, что у всех пациентов показатели физической и социально-психологической составляющей были снижены, причем более низкие показатели наблюдались при ЧСС более 80 уд./мин., толерантность к физическим нагрузкам также была особенно низкой у больных с ЧСС выше 80 уд./мин. (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели КЖ и 6 МХ у пациентов с ХСН ($n = 80$)
в зависимости от величины ЧСС до лечения, Ме [Q_1 ; Q_3]**

Показатель	ЧСС <80 уд./мин. ($n = 55$)	ЧСС >80 уд./мин. ($n = 25$)	p
6 МХ, метры	355 [210; 390]	310 [245; 408]	0,015
КЖ (общее), баллы	33,0 [21,0; 53,0]	32,0 [21,0; 46,0]	0,073
КЖ (физическая шкала), баллы	17,0 [11,0; 25,0]	19,0 [13,0; 23,0]	0,176
КЖ (социально-психологическая шкала), баллы	17,0 [9,0; 30,0]	14,0 [6,0; 25,0]	0,276

При анализе спектра сопутствующей патологии в зависимости от исходной ЧСС выявлено, что частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения, а также гипертонической болезни не различалась у пациентов с исходной ЧСС <80 и >80 уд./мин., тогда как сахарный диабет 2 типа преобладал у больных с базовой ЧСС <80 уд./мин. Однако указанные различия не достигли уровня статистической значимости (табл. 2).

Таблица 2

**Распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с ХСН ($n = 80$)
в зависимости от базовой ЧСС, абс. (отн.)**

Сопутствующее состояние	ЧСС <80 уд./мин. ($n = 55$)	ЧСС >80 уд./мин. ($n = 25$)	p
Повышенная масса тела и ожирение (индекс массы тела >25 кг/м ²)	42 (76,36)	19 (76,00)	<0,972
Сахарный диабет	12 (21,82)	3 (12,00)	<0,298
Гипертоническая болезнь	49 (89,09)	21 (84,00)	<0,524

При оценке распространенности таких нежелательных явлений, как головокружение, ортостатическая гипотония, усиление слабости и утомляемости, через 6 месяцев терапии определено, что в группах 2 (60–64 уд./мин.) и 3 (65–69 уд./мин.) нежелательные явления встречаются реже (9/80 (11,25 %) человек), нежели в группах 1 (ниже 60 уд./мин.) и 4 (выше

70 уд./мин.) (27/80 (33,75 %) человек). Однако указанные различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 1,699$).

На фоне терапии и достижения оптимальной ЧСС и АД отмечены достоверно лучшие показатели КЖ у пациентов с базовой ЧСС 60–70 уд./мин. Достоверно значимые различия зафиксированы по физической шкале опросника. Примечательно, что наиболее низкие показатели функциональной активности отмечены в группе 1 (55–59 уд./мин.); социально-психологической — группе 4 (70–75 уд./мин.). Толерантность к физическим нагрузкам также выше в группах 2 и 3 (60–64 и 65–69 уд./мин.), а самые низкие показатели переносимости физических нагрузок отмечены в группе 4 (70–75 уд./мин.). Зафиксирована тенденция к улучшению общего показателя КЖ в группе 2 (60–64 уд./мин.) — 24,0 [19,0; 47,5]; группе 3 (65–69 уд./мин.) — 25,0 [18,0; 45,8] ($t = 0,030$; $p > 0,050$) (табл. 3).

Таблица 3

**Показатели КЖ и 6 МХ у пациентов с ХСН ($n = 80$)
в зависимости от достигнутой ЧСС после лечения, Ме [Q_1 ; Q_3]**

Показатель	Группа 1 (55–59 уд./мин.)	Группа 2 (60–64 уд./мин.)	Группа 3 (65–69 уд./мин.)	Группа 4 (70–75 уд./мин.)
6 МХ, метры	355 [300; 450]	400 [310; 445]*	400 [200; 450]**	300 [190; 360]
КЖ (общее), баллы	32,0 [16,5; 49,0]	24,0 [19,0; 47,5]	25,0 [18,0; 45,8]	30,0 [15,0; 43,5]
КЖ (физическая шкала), баллы	14,0 [8,0; 24,0]	13,0 [6,5; 19,0]	12,0 [5,8; 17,0]***	13,5 [8,3; 19,8] ***
КЖ (социально-психологическая шкала), баллы	15,0 [7,0; 25,0]	12,0 [9,5; 24,5]	13,5 [4,3; 26,5]	16,5 [10,0; 22,5]

Примечания: статистически значимые различия * между группами 1 и 4 ($p < 0,050$); ** между группами 3 и 4 ($p < 0,050$); *** в группе до и после лечения ($p < 0,050$).

При сравнении параметров КЖ и переносимости физических нагрузок до и после лечения в зависимости от достигнутой ЧСС отмечены достоверные изменения физической составляющей КЖ в группе 3 (65–69 уд./мин.): 18,8 [12,3; 26,8] баллов до лечения против 12,0 [5,8; 17,0] баллов после него ($t = 2,212$; $p < 0,050$), — что свидетельствует об улучшении КЖ в этой когорте пациентов. В группе 4 (70–75 уд./мин.), напротив, зафиксировано снижение КЖ за счет физической составляющей: 12,0 [5,8; 17,0] баллов до лечения против 13,5 [8,3; 19,8] баллов после него ($t = 2,900$; $p < 0,050$). В группах 2 (60–64 уд./мин.) и 1 (55–59 уд./мин.) значимых изменений КЖ не отмечено. Также не зафиксировано значимых изменений параметров переносимости физических нагрузок в представленных группах.

Обсуждение

На основе метаанализов исследований, посвященных применению ББ при ХСН, подтверждено снижение риска смерти у пациентов с синусовым ритмом на фоне уменьшения ЧСС [6–9]. Результаты лечения при этом определяются не столько дозировкой ББ и исходно высокой ЧСС, сколько выраженностью снижения ЧСС [10–12]. Примечательно, что снижение ЧСС менее 75–76 уд./мин. у больных ХСН имеет уже минимальную прогностическую значимость [13–16]. Также стоит отметить, что в настоящее время остается неопределенным, какая степень увеличения ЧСС (по сравнению с нормой) является компенсаторной, а какая деструктивной.

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (*англ.* American Heart Association), пациентам с симптомной (II–III классы по NYHA) ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$) и синусовым ритмом, находящимся на терапии иНГЛТ-2 совместно с ББ в максимально переносимых дозах, при ЧСС ≥ 70 уд./мин. в покое может добавляться ивабрадин для снижения риска госпитализаций и смерти. Следовательно, целевая ЧСС при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и синусовом ритме составляет также менее 70 уд./мин.

Также в настоящее время нет единой позиции по поводу того, какой должна быть целевая ЧСС у пациентов с систолической ХСН на фоне постинфарктного кардиосклероза и ниже какой границы замедление ЧСС приводит к ухудшению прогноза [17–19]. При проведении настоящего исследования удалось определить оптимальный диапазон ЧСС пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ на фоне постинфарктного кардиосклероза, в пределах которого отмечены лучшие показатели самооценки КЖ пациентов и параметры переносимости физических нагрузок (60–69 уд./мин.), а также оптимальные границы уровня АД, обеспечивающие качественное функционирование пациентов (120–129/70–80 мм рт. ст.).

Негативное влияние избыточной ЧСС на прогноз пациентов с ХСН и синусовым ритмом продемонстрировано также и в ряде ретроспективных исследований. В частности, по данным В. Ю. Мареева (1976–2006), из 600 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ менее 40 % лучший прогноз имели лица с более низкой базовой ЧСС (< 80 уд./мин.); также определено снижение риска смерти у этой когорты больных на 16,2 % ($p = 0,001$). В британском анализе смертности больных с ХСН и синусовым ритмом также продемонстрирован рост смертности при увеличении ЧСС на 10 уд./мин. [20]. Согласно данным шведского регистра, у 90 % больных на фоне терапии ББ увеличение ЧСС покоя > 60 уд./мин. также приводило к росту риска смерти: на 26 % — 70 уд./мин.; 37 % — 80 уд./мин.; 52 % — 90 уд./мин.; 63 % — 100 уд./мин.; в 2,69 раза — > 100 уд./мин. [21]. В исследованиях BEAUTIFUL (больные с ИБС и ФВ ЛЖ $< 40\%$) [22] и SHIFT¹ (ХСН различного генеза с ФВ ЛЖ $< 35\%$) [23] продемонстрированы сходные результаты: негативное влияние на выживаемость увеличения ЧСС > 70 уд./мин. у больных со сниженной ФВ ЛЖ и синусовым ритмом, в связи с чем можно предположить, что увеличение ЧСС с 55–60 до 70–77 уд./мин. у больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом является механизмом компенсации и поддержания достаточного уровня кровотока. Однако при дальнейшем увеличении ЧСС будут ухудшаться как гемодинамика, так и коронарный кровоток. В связи с этим при увеличении ЧСС > 75 уд./мин. у больных с систолической ХСН и синусовым ритмом необходимо стремиться к ее уменьшению для оптимизации клинического статуса пациентов, лишь в этом случае возможно увеличение сердечного выброса и улучшение прогноза выживаемости пациентов [21]. Согласно данным, полученным в нашем исследовании, более низкую толерантность к физическим нагрузкам и более низкий уровень физической составляющей КЖ имели пациенты с базовой ЧСС > 80 уд./мин.

На основе вышесказанного мы пришли к заключению, что у больных систолической ХСН и синусовым ритмом необходимо стремиться к снижению ЧСС < 75 уд./мин. посредством монотерапии ББ, ивабрадином или их комбинацией [24]. Однако брадикардия

¹ BEAUTIFUL — рандомизированное исследование заболеваемости и смертности при применении ингибитора I_f -каналов ивабрадина у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка (*англ.* Morbidity-Mortality Evaluation of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Disease and Left-Ventricular Dysfunction). SHIFT — международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование лечения систолической сердечной недостаточности ингибитором I_f -каналов ивабрадином (*англ.* Systolic Heart Failure Treatment with the I_f Inhibitor Ivabradine Trial).

<50 уд./мин. на фоне применения пульсурежающей терапии независимо ассоциируется с увеличением смертности пациентов и риска развития фибрилляции предсердий [25], что важно учитывать при оптимизации терапии у пациентов с ХСН и ИБС. Лучшие показатели КЖ пациентов отмечены в диапазоне АД 120–129/70–80 мм рт. ст., поэтому при снижении АД <120/70 мм рт. ст. на фоне нецелевой ЧСС (>70 уд./мин.) во избежание прогрессирования гипотонии и снижения КЖ пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ более предпочтительным представляется добавление к терапии ивабрадина, нежели дальнейшая титрация доз ББ. При этом монотерапия ивабрадином без добавления ББ не дает достаточного влияния на прогноз выживаемости в этой когорте пациентов.

Заключение

В группе пациентов с ХСН на фоне тщательного подбора терапии ББ и ивабрадином с медленным титрованием доз от минимальных до целевых (максимально переносимых) наиболее оптимальные физические показатели (по 6 МХ) продемонстрировали больные с ЧСС 60–64 и 65–69 уд./мин., у них же отмечены наилучшие результаты самооценки КЖ. При этом лучшее КЖ продемонстрировали пациенты с достигнутым уровнем АД 120–129/70–80 мм рт. ст.

Список источников | References

1. Afifi MM, Cherniaev IA. Economics and demography in the fight against cardiovascular disease: A cross-country analysis. *USMU Medical Bulletin*. 2024;(4):27–42. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/DQHQNQ>.
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1342–1356. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.1858>.
3. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YN, Mareev VY, Ageev FT, Artemjeva EG, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: What has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia*. 2021;61(4):4–14. (In Russ., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>.
4. Kovalenko VN, Voronkov LG. The problem of the quality of life in chronic heart failure. *Eurasian Heart Journal*. 2012;(1):49–56. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2012-1-49-56>.
5. Bilbao A, Escobar A, García-Perez L, Navarro G, Quirós R. The Minnesota living with heart failure questionnaire: Comparison of different factor structures. *Health Quality Life Outcomes*. 2016;14:23. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0425-7>.
6. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: Beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(11):784–794. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006>.
7. Kuznetsov DP, Aretinskiy VB, Grishina IF, Isupov AB. Features of psychological status in patients with coronary heart disease after coronary bypass. *Ural Medical Journal*. 2018;(12):55–59. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/saxhlb>.
8. Kurgansky KE, Schubert P, Parker R, Djousse L, Riebman JB, Gagnon DR, et al. Association of pulse rate with outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: A retrospective cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):92. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01384-6>.
9. Levitan EB, Van Dyke MK, Loop MS, O'Beirne R, Safford MM. Barriers to beta-blocker use and up-titration among patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Drugs and Therapy*. 2017;31(5–6):559–564. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6764-8>.
10. Baranskaya LT, Yemelyanova LA, Grigorova NE. Motivational and semantic component of internal picture of disease in patients with ischemic heart disease. *Ural Medical Journal*. 2018;(12):42–49. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/gathhh>.
11. Ameri P, Bertero E, Maack C, Teerlink JR, Rosano G, Metra M. Medical treatment of heart failure with reduced ejection fraction: The dawn of a new era of personalized treatment? *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021;7(6):539–546. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab033>.
12. Grande D, Iacoviello M, Aspromonte N. The effects of heart rate control in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Failure Reviews*. 2018;23(4):527–535. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9704-1>.

13. Izumida T, Imamura T, Ueno Y, Tanaka S, Kataoka N, Nakamura M, et al. Impact of optimal heart rate on left ventricular reverse remodeling and functional improvement in patients with systolic heart failure. *Heart and Vessels*. 2021;36(11):1688–1693. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-021-01864-5>.
14. Lan WR, Lin SI, Liao FC, Chang HY, Tsai CT, Wu YJ, et al. Effect of reducing heart rate on outcomes in patients with reduced ejection fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2021;150:77–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.03.050>.
15. Abdin A, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Ponikowski P, Tavazzi L, et al. Associations between baseline heart rate and blood pressure and time to events in heart failure with reduced ejection fraction patients: Data from the QUALIFY international registry. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(11):1985–1993. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.3023>.
16. Gomes BFO, Benchimol-Barbosa PR, Nadal J. Predictive model of all-cause death in patients with heart failure using heart rate variability. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2023;120(11): e20220379. (In Port., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220379>.
17. Joo SJ, Kim SY, Choi JH, Park HK, Beom JW, Lee JG, et al. Effect of beta-blocker therapy in patients with or without left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021;7(6):475–482. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa029>.
18. Tolmacheva AA, Lozhkina NG, Kozik VA, Khasanova MH, Stafeeva EA, Naydena EA, et al. Evolution of chronic heart failure syndrome in a patient with myocardial. *Ural Medical Journal*. 2018;(7):79–82. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/ymrewd>.
19. Garganeeva AA, Aleksandrenko VA, Kuzheleva EA, Rebrova TY. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3407. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-1-3407>.
20. Cullington D, Goode KM, Zhang J, Cleland JGF, Clark AL. Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation? *JACC: Heart Failure*. 2014;2(3):213–220. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.01.005>.
21. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M, et al. Prognostic significance of resting heart rate and use of β -blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Findings from the Swedish heart failure registry. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(5): 871–879. DOI: <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.115.002285>.
22. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: A subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *European Heart Journal*. 2009;30(19):2337–2345. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp358>.
23. Böhm M, Komajda M, Borer JS, Ford I, Maack C, Tavazzi L, et al.; SHIFT Investigators. Duration of chronic heart failure affects outcomes with preserved effects of heart rate reduction with ivabradine: Findings from SHIFT. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(2):373–381. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.1021>.
24. Thackray SD, Ghosh JM, Wright GA, Witte KK, Nikitin NP, Kaye GC, et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers. *American Heart Journal*. 2006;152(4):713.e9–713.e13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.07.007>.
25. Dharod A, Soliman EZ, Dawood F, Chen H, Shea S, Nazarian S, et al; MESA Investigators. Association of asymptomatic bradycardia with incident cardiovascular disease and mortality: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(2):219–227. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7655>.

Информация об авторах

Екатерина Борисовна Вахитова  — ассистент кафедры госпитальной терапии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ebzd@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1666-1642>

Оксана Михайловна Хромцова — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; консультант терапевтической клиники, Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия.

E-mail: oksanamed7@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0763-0542>

Михаил Викторович Архипов — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: markhipov55@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6306-4157>

Яков Григорьевич Божко — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: yakov-bozhko@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4401-2209>

Information about the authors

Ekaterina B. Vakhitova  — Assistant of the Department of Hospital Therapy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ebzd@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1666-1642>

Oksana M. Khromtsova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Consultant of the Therapeutic Clinic, Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: oksanamed7@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0763-0542>

Michail V. Arkhipov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Polyclinical Therapy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: markhipov55@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6306-4157>

Yakov G. Bozhko — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Polyclinical Therapy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: yakov-bozhko@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4401-2209>

Рукопись получена: 21 октября 2024. Одобрена после рецензирования: 26 декабря 2024. Принята к публикации: 3 февраля 2025.

Received: 21 October 2024. Revised: 26 December 2024. Accepted: 3 February 2025.

УДК 616.61

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.70>

<https://elibrary.ru/NKECUJ>



Проблема распространенности болезней почек у детей в контексте официальной статистики и специализированного приема нефролога

Елена Валентиновна Сафина^{1✉}, Инга Альбертовна Плотникова¹, Вера Леонидовна Зеленцова¹, Ольга Ивановна Мышинская¹, Ольга Леонидовна Малых²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия

✉ evsafina84@mail.ru

Аннотация

Введение. Проблема хронической болезни почек (ХБП) у детей остается актуальной. Изучение структуры заболеваний почек важно для разработки превентивных мер.

Цель исследования — провести анализ структуры патологии мочевыделительной системы детей на приеме нефролога в различные возрастные периоды, соотнести результаты с показателями по обращаемости за медицинской помощью и установленной инвалидности по заболеваниям почек у детей в России и субъектах Уральского федерального округа.

Материалы и методы. Анализ заболеваемости детей по классу «Болезни мочеполовой системы», инвалидности детского населения России и Уральского федерального округа по материалам Росстата, статистических сборников «Здравоохранение в России», отчету нефролога Детской городской больницы № 8 (Екатеринбург).

Результаты. Снижение первичной заболеваемости в группе «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника» идет вразрез с ростом впервые выявленной почечной недостаточности. 70 % первичных обращений к нефрологу обусловлено микробно-воспалительными заболеваниями, пик приходится на 5–9 лет, уродинамические и диспластические болезни преобладают в раннем возрасте.

Обсуждение. Дебют нефроурологических заболеваний, ассоциированный с аномалиями развития, приводит к ХБП в 42,5 %. Наблюдаемый в России на 30,1 % рост случаев по классу «Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения» у детей первого года жизни, с удельным весом пороков мочевой системы 25–50 %, свидетельствует об увеличении последних, ухудшая прогноз нефроурологических заболеваний.

Выводы. Снижение показателей заболеваемости органов мочевой системы по данным официальной статистики не вполне отражает проблему формирования ХБП у детей. Возникает необходимость выделения периода раннего возраста и регистрации аномалий органов мочевой системы в формах официального статистического наблюдения.

Ключевые слова: заболеваемость, патология органов мочевой системы, дети, инвалидность, врожденные пороки развития

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Всеми законными представителями пациентов подписано стандартное информированное добровольное согласие на использование данных (с сохранением конфиденциальности персональных данных) в научных целях. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 23 ноября 2018 г.).

Для цитирования: Проблема распространенности болезней почек у детей в контексте официальной статистики и специализированного приема нефролога / Е. В. Сафина, И. А. Плотникова, В. Л. Зеленцова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 70–82. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.70>. EDN: <https://elibrary.ru/NKECUJ>.

The Problem of the Prevalence of Kidney Diseases in Children in the Context of Official Statistics and a Specialized Appointment with a Nephrologist

Elena V. Safina¹✉, Inga A. Plotnikova¹, Vera L. Zelentsova¹,
Olga I. Myshinskaya¹, Olga L. Malykh²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Ekaterinburg Medical Scientific Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia

✉ evsafina84@mail.ru

Abstract

Introduction. The problem of chronic kidney disease (CKD) in children is relevant. Studying the structure of kidney diseases is important for developing prevention.

Purpose — To analyze the structure of pathology in children at a nephrologist's appointment at different age periods, to provide a comparative assessment with the incidence rates and established disability due to kidney disease in children in Russia and in the subjects of the Ural Federal District.

Materials and methods. Analysis of child morbidity in the class of "Diseases of the genitourinary system", disability of the child population and report of a nephrologist of the Children's City Hospital No. 8 (Ekaterinburg).

Results. The decrease in the incidence in the group "Glomerular, tubulointerstitial kidney diseases, other kidney and ureter diseases" contradicts the growth of "Renal failure". 70 % of visits to a nephrologist are due to microbial inflammatory diseases, with the peak at 5–9 years, at an early age urodynamic and dysplastic diseases predominate.

Discussion. The nephrourological diseases associated with developmental anomalies leads to CKD in 42.5 %. In Russia 30.1 % congenital anomalies increased in children of the first year, with a proportion of urinary system defects of 25–50 %, indicates an increase their, worsening the prognosis of nephrourological diseases.

Conclusions. The decrease of urinary system diseases, according to official statistics, doesn't reflect the problem of CKD in children. We need to identify the period of early age and register urinary system anomalies in the forms of official statistical observation.

Keywords: morbidity, pathology of the urinary system, children, disability, congenital malformations

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. All legal representatives of the patients signed a standard informed voluntary consent for the use of data (while maintaining the confidentiality of personal data) for scientific purposes. The study was conducted in accordance with ethical standards (Declaration of Helsinki) and was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 9 dated 23 November 2018.).

For citation: Safina EV, Plotnikova IA, Zelentsova VL, Myshinskaya OI, Malykh OL. The problem of the prevalence of kidney diseases in children in the context of official statistics and a specialized appointment with a nephrologist. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):70–82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.70>. EDN: <https://elibrary.ru/NKECUJ>.

Введение

По данным Росстата, с 2013 г. наблюдается снижение числа детей 0–14 лет с заболеваниями мочеполовой системы, а с 2008 г. — детей 15–17 лет с этой же патологией, а также уменьшение показателя первичной заболеваемости в группе «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника»¹.

Эти положительные тенденции лишь отчасти можно отнести к внедрению массового ультразвукового скрининга в возрасте 1 месяца, направленного на раннее выявление патологии мочеполовой системы при проведении профилактических осмотров.

При этом болезни почек по-прежнему остаются одной из причин, приводящих к инвалидизации. Патология почек у детей нередко ассоциирована с САКУТ-синдромом². Возникновение микробно-воспалительных заболеваний, тубулоинтерстициальных и метаболических нарушений в раннем возрасте, особенно у детей с пороками [1–6], может приводить к формированию хронической болезни почек (ХБП) и инвалидности [7–12].

Изучение структуры заболеваний почек в детской популяции является важным этапом для целостного восприятия проблемы с дальнейшим принятием организационных решений, направленных на своевременную диагностику, разработку протоколов диспансерного наблюдения и мер эффективной профилактики.

Цель исследования — провести анализ структуры патологии мочевыделительной системы детей на приеме нефролога в различные возрастные периоды, соотнести результаты с показателями по обращаемости за медицинской помощью и установленной инвалидности по заболеваниям почек у детей в России и субъектах Уральского федерального округа (УрФО).

Материалы и методы

Проанализированы статистические материалы департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России и Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения «Заболеваемость детского населения России с диагнозом, установленным впервые в жизни» за 2014–2020 гг. у детей в возрасте 0–14 и 15–17 лет³. Проведена оценка динамики показателей заболеваемости по классам «Болезни мочеполовой системы» и «Другие болезни мочевой системы», в группе «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, дру-

¹ Заболеваемость населения России в 2009 г. : стат. материалы / Минздрав России ; ЦНИИОЗ. М., 2010. Ч. III. 126 с. URL: <https://clck.ru/3GERGA> (дата обращения: 12.01.2024) ; Здравоохранение в России — 2011 г. / Росстат. URL: <https://clck.ru/3GERGk> (дата обращения: 12.01.2024) ; Здравоохранение в России — 2013 г. / Росстат. URL: <https://clck.ru/3GERLo> (дата обращения: 12.01.2024) ; Статистический сборник. 2014 г. / Минздрав России. URL: <https://clck.ru/3GERQu> (дата обращения: 12.01.2024) ; Статистический сборник. 2016 г. / Минздрав России. URL: <https://clck.ru/3GERUR> (дата обращения: 12.01.2024) ; Статистический сборник. 2017 г. / Минздрав России. URL: <https://clck.ru/3GERWi> (дата обращения: 12.01.2024) ; Заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2020 г. с диагнозом, установленным впервые в жизни : стат. материалы / Минздрав России ; ЦНИИОЗ. М., 2021. Ч. V. 147 с. EDN: <https://www.elibrary.ru/kqfxph> ; Заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2020 г. с диагнозом, установленным впервые в жизни : стат. материалы / Минздрав России ; ЦНИИОЗ. М., 2021. Ч. IX. 151 с. EDN: <https://www.elibrary.ru/vowmca>.

² САКУТ — врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (*англ.* Congenital Anomalies Kidney and Urinary Tract).

³ Статистический сборник. 2014 г. ; Статистический сборник. 2016 г. ; Статистический сборник. 2017 г. ; Заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2020 г. ... ; Заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2020 г. ...

гие болезни почки и мочеточника» и отдельным заболеваниям (почечная недостаточность и мочекаменная болезнь (МКБ)).

Проанализированы показатели учета числа заболеваний мочеполовой системы у детей по Свердловской области (представлены в формах № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях»¹).

Непосредственное представление о структуре патологии мочевыделительной системы у детей в различные возрастные периоды получено при проведении анализа форм № 12 Детской городской больницы № 8 (ДГБ № 8, Екатеринбург) и № 025-1/у «Талон пациента, получающего помощь в амбулаторных условиях»² детей, прошедших через специализированный амбулаторный прием нефролога ДГБ № 8 в 2019 г.

Изучена динамика числа детей-инвалидов в России в целом и УрФО в частности за 2008–2021 гг. (по материалам Росстата)³.

В работе применены описательно-оценочные (дескриптивные) приемы ретроспективного исследования.

Результаты

В официальных статистических формах России общая и первичная заболеваемость органов мочевыделения у детей объединена с патологией репродуктивной системы в класс «Болезни мочеполовой системы», где отражается консолидированный показатель по группе «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника». В класс «Другие болезни мочевой системы» включены коды N39.0–N39.9 Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10): инфекции мочевыводящих путей неуточненные, стойкая и ортостатическая протеинурия неуточненная, непроизвольное мочеиспускание и другие уточненные виды недержания мочи, другие уточненные болезни мочевыделительной системы и расстройства мочеиспускания неуточненные. Отдельно выделены лишь МКБ и почечная недостаточность.

С 2016 г. в России наблюдается снижение числа детей 0–14 лет с патологией мочеполовой системы, среди детей 15–17 лет подобная тенденция регистрируется с 2008 г. (рис. 1). Также наблюдается снижение показателя первичной заболеваемости по группе «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника» (рис. 2). Некоторый рост в 2018–2019 гг. отмечен лишь по впервые выявленной МКБ, в большей степени у детей 15–17 лет (рис. 3).

¹ Об утверждении формы федерального статистического наблюдения с указаниями по ее заполнению для организации М-вом здравоохранения РФ федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья : приказ Росстата от 13 нояб. 2024 г. № 543. URL: <https://clck.ru/3GEWvJ> (дата обращения: 14.11.2024) ; Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации М-вом здравоохранения РФ федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья : приказ Росстата от 25 дек. 2023 г. № 681. URL: <https://clck.ru/3GEXDx> (дата обращения: 02.02.2024).

² Форма № 025-1/У «Талон пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» : прил. 3 // Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению : приказ Минздрава России от 15 дек. 2014 г. № 834н. URL: <https://clck.ru/3GEZgx> (дата обращения: 30.01.2024).

³ Здравоохранение // Росстат. URL: <https://clck.ru/3GEa2t> (дата обращения: 01.02.2024).

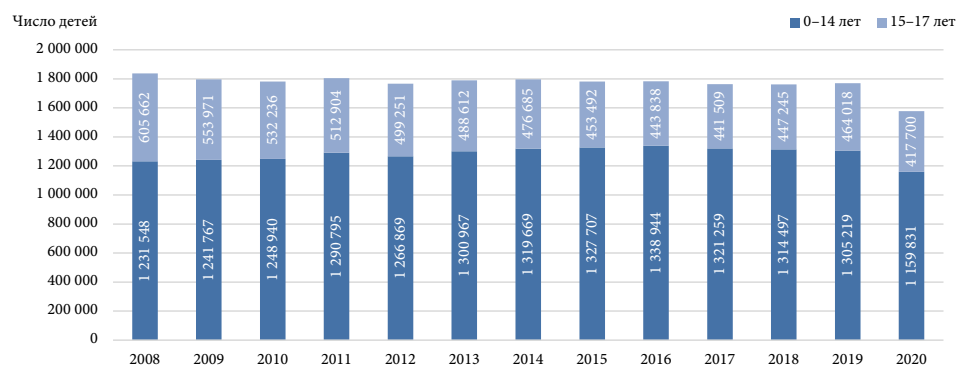


Рис. 1. Абсолютное число детей с заболеваниями класса «Болезни мочеполовой системы» в 2008–2020 гг. в России (данные Минздрава России)

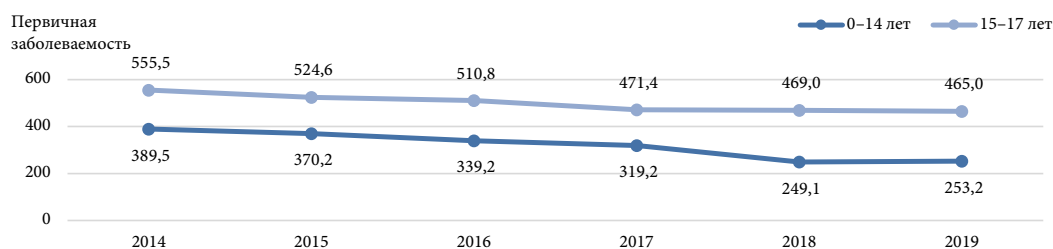


Рис. 2. Первичная заболеваемость по группе «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника» у детей в 2014–2019 гг. в России (на 100 тыс. детского населения)

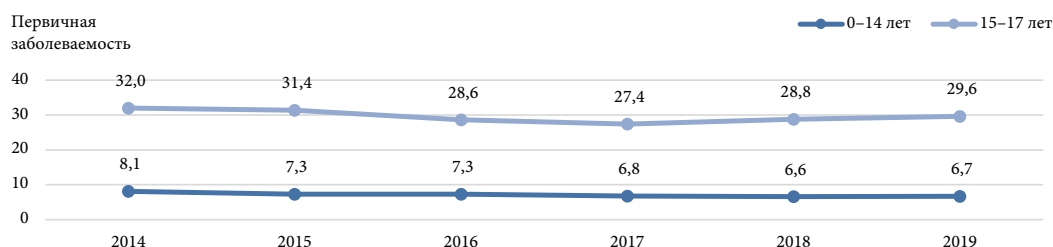


Рис. 3. Первичная заболеваемость по блоку МКБ у детей в 2014–2019 гг. в России (на 100 тыс. детского населения)

Анализ динамики первичной заболеваемости детского населения в 2014–2019 гг. в субъектах УрФО по классам, группам и отдельным нозологиям патологии мочеполовой системы определил региональные особенности в сравнении с показателями по стране¹.

Показатели заболеваемости по классу «Другие болезни мочевой системы» в УрФО стабильно превышают общероссийские в рассматриваемый период, особенно в Курганской, Челябинской областях, Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (ХМАО). В Свердловской области обращает на себя внимание значительный рост первичной заболеваемости у детей 15–17 лет в 2019 г. (табл. 1).

¹ Заболеваемость населения России в 2009 г. ; Здравоохранение в России — 2011 г. ; Здравоохранение в России — 2013 г. ; Статистический сборник. 2014 г. ; Статистический сборник. 2016 г. ; Статистический сборник. 2017 г. ; Заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2020 г. ... ; Заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2020 г. ...

Таблица 1

**Первичная заболеваемость по классу «Другие болезни мочевой системы»
у детей (на 100 тыс. детского населения)**

Исследуемый регион	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<i>Дети 0–14 лет</i>						
Россия	710,6	708,9	665,8	660,1	641,4	668,1
УрФО	728,9	768,6	722,8	661,1	712,2	714,0
Свердловская область	503,1	546,1	537,4	477,9	565	556,8
<i>Дети 15–17 лет</i>						
Россия	817,9	781,3	721,5	724,0	752,6	773,1
УрФО	862,4	756,6	811,9	724,5	795,1	881,3
Свердловская область	605,1	505,3	455,2	447,6	525,0	723,5

Показатель первичной заболеваемости по классу «Болезни мочеполовой системы» за исследуемый период у детей в возрасте:

- 1) 0–14 лет — снизился в России на 19 %, УрФО на 26 %, Свердловской области на 39 %, ХМАО на 38 %, Челябинской области на 31 %, Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) на 17 %, Тюменской области на 2 % и увеличился в Курганской области на 81 %;
- 2) 15–17 лет — снизился в России на 16 %, УрФО на 13 %, Челябинской области на 42 %, Тюменской на 19 %, Свердловской области на 11 % и увеличился в ХМАО на 19 %, Курганской области на 29 %, ЯНАО на 65 %.

Показатель первичной заболеваемости по группе «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника» за аналогичный период у детей в возрасте:

- 1) 0–14 лет — снизился в России на 26 %, УрФО на 22 %, Свердловской области на 42 %, Тюменской на 22 %, ХМАО на 18 %, Курганской области на 13 %, ЯНАО на 10 %, Челябинской области на 4 %;
- 2) 15–17 лет — снизился в России на 19 %, УрФО на 6 %, Тюменской области на 134 %, ЯНАО на 117 %, ХМАО на 51 %, Челябинской области на 38 % и увеличился в Курганской области на 31 %, Свердловской на 54 %.

Показатель первичной заболеваемости почечной недостаточностью у детей в возрасте:

- 1) 0–14 лет — снизился в России на 5 %, Челябинской области на 166 % и увеличился в УрФО на 77 %, Свердловской области на 136 %, Курганской на 153 %;
- 2) 15–17 лет — снизился в УрФО на 15 %, Свердловской области на 12,5 % и увеличился в России на 119 %.

При оценке вклада болезней мочеполовой системы в первичную инвалидность детского населения в целом по России можно отметить тенденцию к увеличению числа детей-инвалидов этой группы в 2015–2019 гг. после значительного снижения в 2014 г. Наблюдаемое в 2020–2021 гг. снижение числа детей, впервые признанных инвалидами по всем классам патологии, включая мочеполовую систему (рис. 4), объясняется карантинными мероприятиями в период пандемии коронавирусной инфекции 2019 г. и трудностями заочного освидетельствования детей (распределение впервые признанных инвалидами детей в возрасте до 18 лет по формам болезней, по данным Минтруда России)¹.

¹ Здравоохранение. URL: <https://clck.ru/3GEa2t> (дата обращения 12.02.2024).

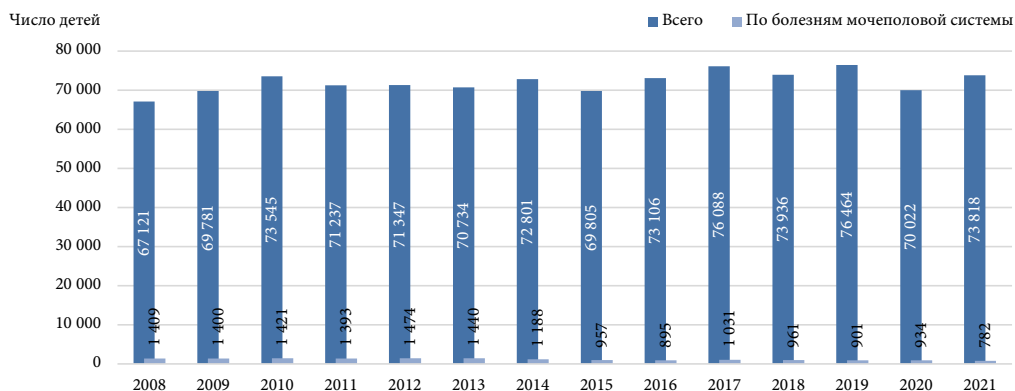


Рис. 4. Абсолютное число детей, впервые признанных инвалидами, в т. ч. по классу «Болезни мочеполовой системы», в России в 2008–2021 гг.

Период с 2011 по 2019 г. более достоверно отражает тенденции динамики общей детской инвалидности. Темпы снижения числа детей-инвалидов с заболеваниями мочеполовой системы уменьшились в России, начиная с 2015 года: в 2011–2015 гг. их число снизилось на 12 %, 2016–2019 гг. — только на 3 % (в УрФО и Свердловской области, наоборот, увеличилось на 28 %) (рис. 5).

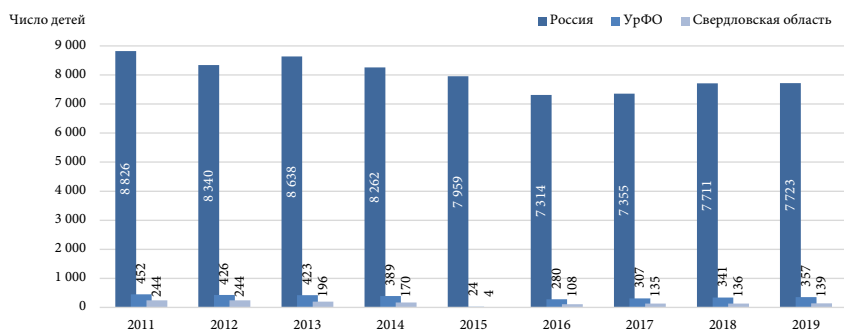


Рис. 5. Абсолютное число детей-инвалидов по классу «Болезни мочеполовой системы» в России, УрФО и Свердловской области в 2011–2019 гг.

С учетом увеличения показателя заболеваемости по установленной впервые в жизни почечной недостаточности у детей можно предположить о наибольшем вкладе болезней почек в увеличение числа детей-инвалидов по классу «Болезни мочеполовой системы». Надо отметить, что показатель первичной заболеваемости почечной недостаточностью имеет в России тенденцию к росту как у детей 0–14 лет, так и 15–17 лет (рис. 6).

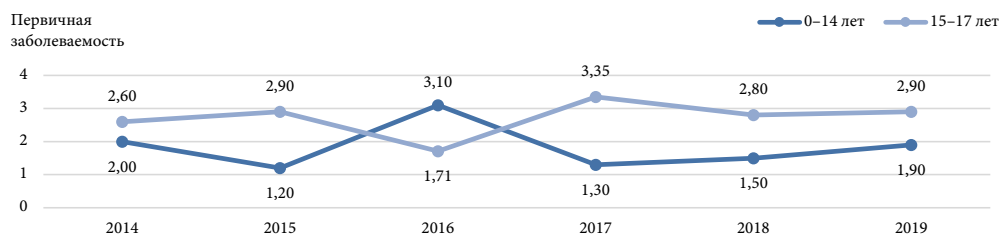


Рис. 6. Первичная заболеваемость почечной недостаточностью у детей в 2014–2019 гг. в России (на 100 тыс. детского населения)

В нашем исследовании проведен анализ статистических форм № 025-1/у ДГБ № 8 по обращаемости к детскому нефрологу в 2019 г. в Чкаловском районе. Ниже представлена структура впервые взятых на диспансерный учет больных по нозологиям (общее число первичных пациентов — 1 585):

нозологическая форма	шифр по МКБ-10	состоит на 2019 г	удельный вес, %
инфекции мочевыводящих путей	N39.0	155	20,6
острый пиелонефрит	N10	75	10,0
хронический пиелонефрит	N11	222	29,6
хронический цистит	N30.2	23	3,1
тубулоинтерстициальные поражения	N15	31	4,1
острый гломерулонефрит	N00	22	2,9
хронический гломерулонефрит	N02–N04	14	1,9
САКУТ, в т. ч. пиелоектазия	Q60–64	57	7,6
пузырно-мочеточниковый рефлюкс	N13.7	31	4,1
гидронефроз	N13	30	4,0
нейрогенные дисфункции мочевого пузыря	N31.9	14	1,9
кристаллурии	R82.9	56	7,5
МКБ	N20	17	2,3
новообразования (нефробластома), в т. ч. оперированные	C64	2	0,3
почечная недостаточность	N17	1	0,1
всего	—	750	100

В структуре нозологий 70 % первичных обращений представлены микробно-воспалительными заболеваниями (инфекциями мочевыводящих путей, пиелонефритами, циститами); 12 % — нарушениями уродинамики (гидронефрозы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, врожденные пороки развития (ВПР) мочевыделительной системы); 9 % — метаболическими нарушениями; 4 % — тубулярными; 3 % — гломерулярными; 2 % — диспластическими заболеваниями.

Возрастная структура детей, впервые взятых на диспансерный учет: 0–12 месяцев — 11,5 %; 1–3 года — 23,7 %; 4–6 лет — 22,5 %; 7–14 лет — 34,2 %; 15–18 лет — 23,7 %.

Следует добавить, что пик микробно-воспалительных, тубулярных, гломерулярных, метаболических заболеваний приходится на 5–9 лет, что вероятно, связано с неоднократными инфекционно-воспалительными заболеваниями разной локализации, иммунными и обменными нарушениями, присущими этому возрасту, а также воздействием на организм детей экологически неблагоприятных факторов внешней среды [7–9, 13, 14].

Пик уродинамических и диспластических болезней приходится на грудной и ранний возраст, что отражает тенденции последних лет, связанные с увеличением регистрации ВПР. Так, в 2019 г. число ВПР среди детского населения Свердловской области увеличилось на 20,8 % от среднего многолетнего уровня 2014–2018 гг. и показатель выявленных ВПР составил 21,7 на 1 000 детского населения (против 18,1 на 1 000 в 2018 г.). По этому показателю в 2019 г. Свердловская область занимала 5 место среди 85 субъектов России (при ранжировании от наилучшего к наихудшему). В последующие годы неблагоприятная тенденция сохранялась: количество ВПР у детей в 2022 г. увеличилось на 35,5 % от среднего многолетнего

уровня и 8,6 % от уровня предыдущего года; число детей с пороками составило 24,8 на 1 000 (против 22,8 в 2021 г.). К 2022 г. Свердловская область по распространенности ВПР опустилась в рейтинге с 5 на 17 место среди 85 субъектов России, включенных в ранжирование¹ (от лучшего к худшему)².

Аномалии развития мочевыводящей системы формируются на внутриутробном этапе под влиянием воздействия гипоксии, тератогенных, ишемических, наследственных и других факторов, являясь одной из причин нарушения уродинамики, а также воспалительных и склеротических процессов, ускоряющих потерю функций почек у детей [3–5, 7, 8, 15, 16].

Обсуждение

В России с 2014 г. отмечается снижение числа детей с заболеваниями мочеполовой системы и показателя первичной заболеваемости по группе «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника». Эти в целом положительные тенденции можно отнести к результатам массового проведения ультразвукового исследования в рамках профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних, внедренных впервые приказами Минздрава России³. Для раннего выявления патологии мочеполовой системы ультразвуковой скрининг проводится детям уже в возрасте 1 месяца.

На уровне субъектов УрФО можно отметить как неравномерную динамику показателя первичной заболеваемости по классам, группам и отдельным заболеваниям мочеполовой системы, так и несоответствие роста показателя впервые выявленной почечной недостаточности по отношению к снижению такового по группе «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника» у детей в возрасте 0–14 лет, особенно выраженное в Свердловской области.

Первичная заболеваемость — это консолидированный показатель, на который влияет квалификация и укомплектованность специалистами, организация медицинской помощи, диагностическая база, экологические факторы. Екатеринбург относится к территориям риска по комплексной химической нагрузке, связанной с загрязнением атмосферного воздуха, почвы и питьевой воды, а также продуктов питания. Это не может не отражаться на состоянии здоровья, особенно детского населения. Масштабы проблемы демонстрируют данные Роспотребнадзора по Свердловской области за 2019 г., на основании которых количество прогнозируемых нефропатий в связи с многосредовым воздействием кадмия составляет 139 547 случаев⁴.

В 2020–2021 гг. на снижение показателей первичной заболеваемости в значительной мере могли повлиять карантинные мероприятия, связанные с пандемией коронавирусной инфекции 2019 г. и ограничение числа плановых амбулаторных приемов.

¹ Новые субъекты (Донецкая и Луганская народные республики, Запорожская и Херсонская области) не были включены в ранжирование.

² Региональные особенности состояния санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Свердловской области в 2022 г. / Управление Роспотребнадзора по Свердл. обл. ; Центр гигиены и эпидемиологии в Свердл. обл. Екатеринбург, 2023. 66 с. URL: <https://clck.ru/3GN5qs> (дата обращения 10.02.2024).

³ О Порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них : приказ Минздрава России от 21 дек. 2012 г. № 1346н. URL: <https://clck.ru/3GHVcW> (дата обращения: 30.01.2024) ; О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних : приказ Минздрава России от 10 авг. 2017 г. № 514н. URL: <https://clck.ru/3GHVmQ> (дата обращения: 30.01.2024).

⁴ О состоянии окружающей среды на территории Свердловской области в 2019 г. : гос. доклад / Упр. Роспотребнадзора по Свердл. обл. ; Центр гигиены и эпидемиологии в Свердл. обл. Екатеринбург, 2020. 254 с. URL: <https://clck.ru/3GHX6M> (дата обращения: 14.01.2024).

Можно лишь предположить, что рост первичной заболеваемости детей 15–17 лет в ряде субъектов УрФО по классу «Болезни мочеполовой системы», а также группе «Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почек и мочеточника» в Свердловской и Курганской областях связан с тем, что эти дети не были охвачены первичным ультразвуковым скринингом. У части детей заболевания на фоне пороков органов мочевой системы могут длительно протекать латентно, что является причиной поздней диагностики (также причиной этого может быть нетипичная клиника). Так, по данным литературы, до 25 % детей с установленным пиелонефритом не имеет классических признаков, и наоборот, у 50 % детей с болью в боку и лихорадкой при обследовании не подтверждается этот диагноз [17].

Следует также отметить, что в структуре детской инвалидности в последние годы врожденные аномалии устойчиво занимают 3 место. САКУТ зачастую провоцируют дебют заболевания мочевыделительной системы в раннем возрасте, что приводит к развитию ХБП в 42,5 % случаев [18–21]. С 2005 по 2020 г. отмечается рост выявленных случаев по классу «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» на 30,1 % у детей 1 года жизни (от 62,0 до 89,1 тыс.)¹. Аномалии развития мочевой системы составляют 25–50 % от общего числа всех пороков [13, 15]. У новорожденных ВПР выявляются с частотой 3–6 случаев на 1 000 детей, 0,5 % от всех беременностей [22], за 10 лет они выросли вдвое [23]. Региональные показатели подтверждают эту тенденцию: при оценке частоты ВПР по данным ультразвукового скрининга у 7,1 % новорожденных выявлялись грубые пороки развития органов мочевого выделения, что составило 18,8 на 1 000 детского населения. В 5,4 % случаев отмечено сочетание различных мальформаций органов мочевой системы [24].

Однако официально опубликованные данные не позволяют оценить структуру САКУТ. По классу «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» из всех рубрик пороков развития мочеполовой системы выделена единственная — «Неопределенность пола и псевдогермафродитизм». Аналогичным образом представляется информация Минтруда России — «Распределение впервые признанных инвалидами детей в возрасте до 18 лет по формам болезней», в котором дети-инвалиды по причине патологии мочевой системы объединены с детьми-инвалидами по причине заболеваний половой сферы в классе «Болезни мочеполовой системы».

Кроме того, у детей регистрируется только основная патология. Наше исследование показало, что, несмотря на сочетание различных форм нарушений строения органов мочевыделительной системы, у большого числа детей они не входят в показатели официальной статистики.

В структуре нефрологического приема среди детей 5–9 лет регистрируются микробно-воспалительные, тубулярные и гломерулярные заболевания, в то время как уродинамические — детей первых лет жизни, поскольку эти процессы связаны с пороками развития, которые формируются еще во внутриутробном периоде и, как правило, дебютируют в раннем возрасте.

Ретроспективный анализ ультразвукового скрининга 2 502 новорожденных, наблюдаемых в ДГБ № 8 (средний возраст — $(1,21 \pm 0,64)$ месяцев) за период 2017–2019 гг., показал наличие аномалий органов мочевой системы у 26,5 % детей [24].

Однако при проведении популяционных оценок в системе общественного здравоохранения указанные тенденции не отражаются. В связи с этим предлагается пересмотреть

¹ Здравоохранение в России. 2021 : стат. сб. / Росстат. М., 2021. 171 с. URL: <https://clck.ru/3GNXuU> (дата обращения: 16.10.2023).

статистическую учетную форму № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» с регистрацией отдельных нозологических форм патологии почек и мочеточника, ХБП и вариантов САКУТ-синдрома, дополнительным выделением возрастной группы 1–3 года.

На рост изученных показателей влияют многочисленные факторы: инфекции, отягощенный акушерский анамнез, фоновые заболевания будущих родителей, патология беременности, приводящая к формированию патологии почек, факторы образа жизни, неблагоприятная экологическая обстановка региона [19,25]. При этом высокая доля выявленной патологии мочеполовой системы у детей связана с диагностическими возможностями на этапах скрининга и нефрологического обследования ребенка.

Выводы

Анализ структуры болезней почек и мочеточника детей, обследованных детским нефрологом, показал, что 70 % впервые выявленной патологии представлено микробно-воспалительными заболеваниями, пик которых приходится на 5–9 лет (пик уродинамических и диспластических болезней — на возраст до 3 лет).

По официально опубликованным статистическим данным не представляется возможным оценить возрастную структуру, частоту и динамику большинства взятых в отдельности нозологических форм патологии и САПУТ у детей.

Снижение первичной заболеваемости по блокам патологии почек и мочеточников идет вразрез с ростом показателя впервые выявленной почечной недостаточности, что соответствует диагнозу ХБП 3 а, 3 б, IV, V стадий, а также не соответствует динамике инвалидности детей по причине болезней мочеполовой системы, темпы снижения которой уменьшились в России в 2015–2019 гг., а в УрФО увеличились на 28 % в 2016–2019 гг.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости внесения изменений в официальные формы статистической отчетности с выделением периода раннего возраста и регистрации аномалий органов мочевой системы, сопутствующих патологии почек и мочеточника, а также болезней ХБП с учетом стадии заболевания.

Список источников | References

1. Vyalkova AA, Gritsenko VA. Urinary tract infection in children: Current aspects of etiological diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(1):99–108. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-99-108>.
2. Simões e Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: An overview. *Jornal de Pediatria*. 2020;96(S1):65–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.10.006>.
3. Makovetskaya GA, Mazur LI, Kurshina MV, Pyrkova SA, Reshetova SN. Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract in children — a topical problem of pediatrics. *Practical Medicine*. 2021;19(6):38–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-6-38-42>.
4. Ishiwa S, Sato M, Morisada N, Nishi K, Kanamori T, Okutsu M, et al. Association between the clinical presentation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and gene mutations: An analysis of 66 patients at a single institution. *Pediatric Nephrology*. 2019;34(8):1457–1464. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04230-w>.
5. Kutyrlo IE, Savenkova ND. CAKUT-syndrome in children. *Nephrology*. 2017;21(3):18–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-18-24>.
6. Renko M, Salo J, Ekstrand M, Pokka T, Pieviläinen O, Uhari M, et al. Meta-analysis of the risk factors for urinary tract infection in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022;41(10):787–792. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003628>.
7. Vyalkova AA, Zorin IV, Chesnokova SA, Plotnikova SV. Chronic kidney disease in children. *Nephrology*. 2019;23(5):29–46. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46>.

8. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clinical Kidney Journal*. 2016;9(4):583–591. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw047>.
9. Tian J, Niu L, An X. Cardiovascular risks in chronic kidney disease pediatric patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;14(5):4615–4619. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5117>.
10. Alrashdi JS, Hashim HA, Mahmoud MZ, Alosaimi FK, Alonazi B, Alsaadi M, et al. The spectrum of renal pathologies in Saudi pediatric patients using ultrasound. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2020; 23(12):1614–1620. DOI: <https://doi.org/10.3923/pjbs.2020.1614.1620>.
11. Oliveira EA, Mak RH. Progression of chronic kidney disease in children — role of glomerular hemodynamics and interstitial fibrosis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018;30(2):220–227. DOI: <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000594>.
12. Akhmetshin RZ. Predictors of progression of chronic kidney disease in children with malformations of the urinary system. *Experimental and Clinical Urology*. 2017;(1):126–130. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/zehpip>.
13. Nee A, Sergeeva EV, Bykova OG, Semeshina OV, Gordeets AV. Clinical and epidemiological features of urinary tract infection in children of Primorsky Krai. *Pacific Medical Journal*. 2019;(4):10–13. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2019-4-10-13>.
14. Sitnikova EP, Pukhova TG, Spivak EM. Epidemiology and clinic of microbial-inflammatory nephropathy in children living in an ecologically unfavorable region. *Children Infections*. 2022;21(1):29–32. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-29-32>.
15. Stein D, McNamara E. Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract. *Clinics in Perinatology*. 2022; 49(3):791–798. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2022.06.002>.
16. Chevalier RL. CAKUT: A pediatric and evolutionary perspective on the leading cause of CKD in childhood. *Pediatric Reports*. 2023;15(1):143–153. DOI: <https://doi.org/10.3390/pediatric15010012>.
17. Morozov SL, Dlin VV. Pyelonephritis in children. A modern look at the problem. *Paediatrician Practice*. 2020;(1):32–39. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/kbhclc>.
18. Lysova EV, Savenkova ND. Frequency of CAKUT syndrome in the etiological structure of chronic kidney disease (CKD) in children and adolescents. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4): 212–213. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-69-74>.
19. Safina EV, Zelentsova VL. Nephropathy in young children, factors of their early implementation (review). *Ural Medical Journal*. 2017;(5):90–95. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/ysytf>.
20. Sert S, Müller D, Thumfart J. Factors associated with the development of chronic kidney disease in children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:298. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00298>.
21. Gök ES, Ayvaci A, Ağbaş A, Adaletli İ, Canpolat N, Sever L, et al. The frequency of familial congenital anomalies of the kidney and urinary tract: Should we screen asymptomatic first-degree relatives using urinary tract ultrasonography? *Nephron*. 2020;144(4):170–175. DOI: <https://doi.org/10.1159/000505402>.
22. Ristoska-Bojkovska N. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Prilozi*. 2017; 38(1):59–62. DOI: <https://doi.org/10.1515/prilozi-2017-0008>.
23. Yin S, Peng Q, Li H, Zhang Z, You X, Fischer K, et al. Multi-instance deep learning of ultrasound imaging data for pattern classification of congenital abnormalities of the kidney and urinary tract in children. *Urology*. 2020;142:183–189. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2020.05.019>.
24. Safina EV, Zelentsova VL, Myshinskaya OI. Analysis of the structure of congenital defects of the urinary system in children according to ultrasound screening data. *Nephrology and Dialysis*. 2020;22(4):571–572. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-4-555-577>.
25. Spivak EM, Pukhova TG. The influence of environmental pollution factors on the morphofunctional state of the kidneys in children. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2021;26(1):48–53. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.52246/1606-8157_2021_26_1_48.

Информация об авторах

Елена Валентиновна Сафина ✉ — ассистент кафедры детских болезней, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: evsafina84@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-6360>

Инга Альбертовна Плотникова — доктор медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: inga63@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6909-1487>

Вера Леонидовна Зеленцова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: vera-zelentsova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8897-6689>

Ольга Ивановна Мышинская — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: meilaoshi@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3283-4582>

Ольга Леонидовна Малых — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории социально-гигиенического мониторинга и управления рисками, Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия.

E-mail: o.l.malykh@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8394-627X>

Information about the authors

Elena V. Safina ✉ — Assistant of the Department of Pediatric Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: evsafina84@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-6360>

Inga A. Plotnikova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: inga63@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6909-1487>

Vera L. Zelentsova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vera-zelentsova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8897-6689>

Olga I. Myshinskaya — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: meilaoshi@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3283-4582>

Olga L. Malykh — Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher of the Laboratory of Social and Hygienic Monitoring and Risk Management, Ekaterinburg Medical Scientific Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: o.l.malykh@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8394-627X>

Рукопись получена: 18 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 17 октября 2024. Принята к публикации: 2 декабря 2024.

Received: 18 April 2024. Revised: 17 October 2024. Accepted: 2 December 2024.

УДК 316.6:614:616.97:378.17

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.83><https://elibrary.ru/PWXSLR>

Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья студенческой молодежи

Евгения Петровна Гурковская[✉], Екатерина Владимировна Федорова,
Елизавета Андреевна Серкова-Холмская, Марина Анатольевна Уфимцева

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ gurkovskaya-e@mail.ru

Аннотация

Введение. Приоритетным направлением в сохранении и поддержании здоровья нации является охрана репродуктивного здоровья (РЗ) граждан, формирование благоприятных условий для создания семьи и рождения детей.

Цель — выявить отношение студенческой молодежи во время получения высшего образования к репродуктивному здоровью и деторождению.

Материалы и методы. Исследование выполнено среди 1419 обучающихся (306 мужчин (21,6%) и 1113 женщин (78,4%)) путем анонимного анкетирования. В работе использованы социологический метод, метод описательной статистики.

Результаты и обсуждение. Наличие хронических и (или) наследственных заболеваний отметило 639/1419 (45,0%) студентов. При этом выявлена позитивная нацеленность респондентов на укрепление своего здоровья (1391/1419 (98,0%)), в основном через занятия спортом, отказ от вредных привычек, контроль веса, планирование рациона питания. Среди опрошенных, имевших сексуальные отношения (960/1419 (67,7%)), 720/960 (75,0%) человек осведомлены о практиках безопасного сексуального поведения и применяют их в жизни, что предупреждает риск инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Установлено, что свою семью большая часть респондентов планирует создавать в 24–27 лет, завершив обучение в университете; достижение сначала самостоятельности до этого является обязательным для 951/1419 (67,0%) обучающихся. Иметь двух детей хотят 809/1419 (57,0%) опрошенных. Выявлено, что популярным источником информации по вопросам РЗ у молодежи является интернет, что соответствует общероссийской тенденции, по данным литературы. Следовательно, в качестве источника достоверных сведений важное значение имеет проведение учебных семинаров и (или) занятий на основе разработанных и внедренных образовательных программ, направленных на получение знаний о РЗ и реализацию поведенческой модели профилактики ИППП.

Заключение. Основная часть студенческой молодежи нацелена на заботу о своем РЗ, следуя привычкам здорового образа жизни. Среди обучающихся отмечено позитивное отношение к созданию семьи и деторождению. Более половины респондентов настроены на рождение двух детей.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, соматические заболевания, планирование семьи, ИППП, студенты, профилактика, рождение детей

Конфликт интересов. М. А. Уфимцева — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; не принимала участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 3 от 19 марта 2021 г.). Анкетируемые дали информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья студенческой молодежи / Е. П. Гурковская, Е. В. Федорова, Е. А. Серкова-Холмская, М. А. Уфимцева // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 83–92. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.83>. EDN: <https://elibrary.ru/PWXSLR>.

Medical and Social Aspects of Reproductive Health of Students

Evgenia P. Gurkovskaya✉, Ekaterina V. Fedorova,
Elizaveta A. Serkova-Kholmskaya, Marina A. Ufimtseva

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ gurkovskaya-e@mail.ru

Abstract

Introduction. The priority in preserving and maintaining the health of the nation is the protection of the reproductive health (RH) of citizens, the formation of favorable conditions for starting a family and having children.

The purpose of the study is to identify the attitude of students during higher education towards reproductive health and childbearing.

Materials and methods. The study was conducted among 1419 students (306 men (21,6 %) and 1113 women (78,4 %)) by anonymous questioning. The work uses the sociological method, the method of descriptive statistics.

Results and discussion. 639/1419 (45,0 %) of the students noted the presence of chronic diseases. The respondents' positive focus on improving their health was revealed (1391/1419 (98,0 %)) mainly through sports, weight control, etc. Among the respondents who had sexual relations (960/1419 (67,7 %)), 720/960 (75,0 %) people are aware of the ways of safe sexual behavior and use them in life, which prevents the risk of sexually transmitted infections (STIs). It has been established that the majority of people plan to start their families between the ages of 24 and 27; prior to starting a family, it is essential for 951/1419 (67,0 %) students to gain self-sufficiency. 809/1419 (57,0 %) of the respondents want to have two children. The Internet is a popular source of information on RH issues among young people. It is important to develop and implement educational programs to conduct educational seminars aimed at gaining knowledge about RH and STI prevention.

Conclusions. Most of the students take care of their health, have a positive attitude towards starting a family and childbearing.

Keywords: reproductive health, somatic diseases, family planning, sexually transmitted infections, students, prevention, childbearing

Conflict of interest. Marina A. Ufimtseva is an editorial board member of *Ural Medical Journal*, and they did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki and approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 3 dated 19 March 2021). The respondents gave informed consent to participate in the study.

For citation: Gurkovskaya EP, Fedorova EV, Serkova-Kholmskaya EA, Ufimtseva MA. Medical and social aspects of reproductive health of students. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):83–92. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.83>. EDN: <https://elibrary.ru/PWXSLR>.

© Гурковская Е. П., Федорова Е. В., Серкова-Холмская Е. А., Уфимцева М. А., 2025

© Gurkovskaya E. P., Fedorova E. V., Serkova-Kholmskaya E. A., Ufimtseva M. A., 2025

Введение

По определению Всемирной организации здравоохранения, репродуктивное здоровье (РЗ) — это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов [1]. РЗ складывается из сексуального здоровья, безопасного материнства и планирования семьи; подразумевает безопасную половую жизнь, способность воспроизводить потомство и ответственность за рождение детей. Очевидно, что личност-

ные и ценностно-смысловые приоритеты в жизни молодежи влияют на репродуктивное поведение [2].

На РЗ оказывают влияние в первую очередь индивидуальные особенности жизни человека: физическое развитие, наличие наследственных и соматических заболеваний, психологическая и социальная зрелость, материальные условия, семейный статус. В свою очередь, важная роль в поддержании и сохранении репродуктивного здоровья принадлежит медицинским и социальным факторам, таким как уровень и доступность медицинской помощи, уровень информированности по вопросам РЗ и безопасного сексуального поведения, психологическая и социальная поддержка семьи, политика государства по вопросу воспроизводства населения, благоприятные социально-экономические условия [2, 3]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что медико-социальный характер вопросов РЗ и сексуального поведения связан с такими актуальными проблемами, как заболеваемость населения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), рискованное сексуальное поведение, низкая сексуальная культура, психоэмоциональный стресс, отсутствие контроля за собственным здоровьем, недостаточная осведомленность по вопросам межличностных отношений, полового воспитания и контрацепции [4–6].

Среди факторов, оказывающих негативное влияние на РЗ, можно выделить соматические заболевания, стрессовые воздействия, раннее начало половой жизни [7, 8]. Опасность для репродуктивной функции представляют ИППП [9]. Например, вирус папилломы человека, связанный с риском развития онкологических заболеваний, может привести к инвалидности и невозможности деторождения [10–12]. Так, по данным Международного агентства по изучению рака (*англ.* International Agency for Research on Cancer), за 2018 г. зарегистрировано более полумиллиона случаев рака шейки матки, при этом более 50 % случаев закончились летальным исходом [13]. В связи с этим так необходимо наряду с выявлением и лечением ИППП осуществлять первичную профилактику инфекций среди молодежи.

Очевидно, что физическое состояние молодежи влияет на репродуктивное поведение. При этом его реализация связана с социально-психологическими потребностями и установками сексуального поведения [14–16]. Состояние здоровья молодежи зависит от своевременного лечения, диагностики и профилактики заболеваний, а также осознанной потребности в обращении к специалистам за квалифицированной помощью и прохождении плановых медицинских осмотров [17, 18]. Для этого необходима доступность медицинской помощи, а также служб психологической и социальной поддержки [19–21]. Несомненно, репродуктивные установки возникают под влиянием социальной среды, формирующей отношение к семье и детям.

Так, на базе Свердловского областного кожно-венерологического диспансера создан центр репродуктивного здоровья, разработан ряд региональных программ, охватывающих различные аспекты здоровья населения по вопросам РЗ: проведение плановой вакцинации, выполнение циркумцизии, проведение супрессивной антиретровирусной терапии при герпетической инфекции и др. Однако помимо медицинского существуют также социальный и психологический аспекты РЗ населения, связанные с привлечением соответствующих специалистов к работе с молодежью.

Таким образом, проблема сохранения здоровья молодежи многогранна. Особенности физиологического статуса студентов, наличие или отсутствие вредных привычек, уровень приверженности к здоровому образу жизни являются значимыми факторами, влияющими

на РЗ студенческой молодежи. В связи с этим проведено изучение отношения молодых людей к РЗ, планированию семьи и деторождению.

Цель исследования — выявить отношение студенческой молодежи во время получения высшего образования к РЗ и деторождению.

Материалы и методы

Проведено анонимное (на добровольной основе) онлайн-анкетирование 1 419 студентов Екатеринбурга 17–31 года: 306 (21,6 %) мужчин, 1 113 женщин (78,4 %). Анкета представлена смысловыми блоками, направленными на определение состояния здоровья (наличие соматических и наследственно-обусловленных заболеваний, эндокринной и инфекционной патологии), выявление репродуктивных установок и поведения. Опросник включает в себя закрытые (выбор одного или нескольких представленных вариантов) и полужакрытые (помимо представленных можно выбрать дополнительный («Другое», «Иное») и написать свой собственный вариант) вопросы. Для оценки здоровья применена 10-балльная шкала, где 1 — очень слабое здоровье, есть серьезные проблемы и (или) ограничения; 10 — респондент считает себя практически здоровым, вопросы по здоровью возникают очень редко. Использован метод описательной статистики. Числовые данные представлены в виде абсолютных и относительных значений изучаемых показателей.

Результаты

Анализ результатов анкетирования о состоянии здоровья показал, что большинство студентов (874/1 419 (62,0 %)) оценило свое здоровье на 8–10 баллов, считая себя в основном здоровыми. Вместе с тем о наличии хронических и (или) наследственных заболеваний заявило 639/1 419 (45,0 %) опрошенных. Среди основных нарушений здоровья, можно было указать 2–3, студентами отмечены изменения зрения (738/1 419 (52,0 %)), заболевания желудочно-кишечного тракта, дерматозы и аллергические реакции (454/1 419 (32,0 %)). На проблемы со стороны мочевыделительной и половой, нервной, костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем, органов дыхания указало 336/1 419 (23,7 %) респондентов. Каждая пятая студентка отметила наличие гинекологических нарушений (224/1 113 (20,1 %)).

Как способ заботы о своем здоровье опрошенные обозначили периодическое обращение к специалистам при возникновении проблем со здоровьем (951/1 419 (67,0 %)). При этом на регулярные обращения к врачам для контроля состояния здоровья (осмотры, анализы, консультации) указали 241/1 419 (17,0 %) обучающихся. Можно отметить позитивную настроенность основной части респондентов (1 391/1 419 (98,0 %)) на заботу о своем здоровье. О положительной нацеленности на сохранение своего здоровья свидетельствуют выбранные ответы: отказ от вредных привычек (алкоголь, курение) — 553/1 419 (39,0 %); контроль веса — 539/1 419 (38,0 %); планирование рациона питания — 454/1 419 (32,0 %); занятия в спортзале (фитнес, йога, пилатес, тренажеры) — 383/1 419 (27,0 %).

С учетом того, что на состояние РЗ влияет сексуальная жизнь человека, проведен анализ уровня осведомленности обучающихся о контрацепции и безопасных сексуальных отношениях. 459/1 419 (32,3 %) человек указало, что не имеет сексуального опыта; в основном это лица в возрасте до 21 года (417/1 419 (29,4 %)). Среди опрошенных, имеющих сексуальные отношения (960/1 419 (67,7 %)), не более 1–2 сексуальных партнеров было у 693/960 (72,2 %) респондентов; более 3–267/960 (27,8 %). Выявлено, что одновременно встречалось с 2 и более партнерами 59/960 (6,1 %) человек; большинство (901/960 (93,9 %)) было в отношениях только

с 1 партнером. Таким образом, в основном студенты ориентированы на близкие отношения с 1 партнером, что практически исключает или минимизирует риск заражения ИППП.

При анализе ответов респондентов, имеющих сексуальный опыт, об осведомленности о безопасных сексуальных отношениях и контрацепции выявлено, что 720/960 (75,0 %) опрошенных придерживается практик безопасного сексуального поведения (например, применение презерватива, вагинальные суппозитории, вагинальный крем, гель со спермицидами). Следует отметить, что среди анкетированных осведомленность о безопасных сексуальных отношениях существенно не изменялась с увеличением курса обучения. Доля опрошенных, которые используют практики безопасного сексуального поведения, на 1–2 курсах — 72,0 % (398/553), 3–4 курсах — 78,3 % (191/244), после 4 курса — 80,4 % (131/163). 240/960 (25,0 %) обучающихся знает о них, но не всегда применяет либо практически ничего не знает, подвергая себя риску инфицирования возбудителями ИППП, вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В и С. В связи с этим можно предположить о неполной информированности обучающихся о профилактике ИППП. В самой общей форме что-то знали о контрацепции и безопасных сексуальных отношениях 132/1 419 (9,3 %) респондентов.

Проанализированы ответы, касающиеся семейной жизни и деторождения. Выявлено, что в официальном браке состоит 59/1 419 (4,1 %) опрошенных: 1–2 курсов — 23,7 % (14/59); 3–4 курсов — 28,8 % (17/59); 5–6 курсов — 47,5 % (28/59). При этом доля респондентов, которые находятся в официальных брачных отношениях, возрастает с увеличением курса обучения: среди 1–2 курсов — 1,5 % (14/914); 3–4 курсов — 5,3 % (17/318); 5–6 курсов — 15,0 % (28/187). В фактических семейных отношениях без их регистрации состоит 152/1 419 (10,7 %) респондента, находится в разводе 15/1419 (1,1 %). Большинство опрошенных (1 193/1 419 (84,1 %)) не состояло в официальных или фактических брачных отношениях: среди женщин 927/1 113 (83,0 %) и 266/306 (86,9 %) мужчин. Также установлено, что большинство опрошенных (1 404/1 419 (98,9 %)) не имеет детей. Наличие детей отметило 15/1 419 (1,1 %) человек, у 11/15 (73,3 %) из них по 1 ребенку. Разумеется, наиболее высокая доля респондентов, у которых есть дети, отмечена среди состоящих в официальном браке — 12/15 (80,0 %).

При анализе отношения к семье и деторождению выявлено, что создавать свою семью большая часть проанкетированных (564/1 419 (39,70 %)) планирует в период с 24 до 27 лет, т.е. после завершения обучения в университете. Вместе с тем среди опрошенных распространено мнение, что возраст не имеет значения для создания семьи и это возможно, когда получится (284/1 419 (20,0 %)). Более половины респондентов намерено иметь 2 детей — 809/1 419 (57,0 %). Таким образом, основная часть молодежи в дальнейшем ориентирована на создание семьи и деторождение.

По мнению опрошенных на момент анкетирования откладывание деторождения связано с решением сначала стать самостоятельным в жизни (951/1 419 (67,0 %)). Также популярны ответы: учеба и рождение детей несовместимы — 539/1 419 (38,0 %); отсутствие достаточных ресурсов и условий для рождения детей — 511/1 419 (36,0 %); желание «пожить для себя» и молодой возраст — 440/1 419 (31,0 %). Другие причины (отсутствие постоянного партнера, с которым бы было желание иметь детей; ощущение отсутствия времени заниматься ребенком, достаточных знаний и жизненного опыта для этого и т.п.) менее актуальны. Создание семьи не планирует 85/1 419 (6,0 %) проанкетированных. Обращает внимание, что 99/1 419 (7,0 %) респондентов не выразили желание иметь детей. Таким образом, при анализе мотивирующих и сдерживающих факторов к деторождению выявлено, что обучающиеся во время получения высшего образования в основном нацелены на учебу и дальнейшее устройство

на работу, саморазвитие. Тем не менее, как было показано выше, большинство респондентов планирует создание семьи и рождение детей. Следует отметить, что негативное отношение к добровольному отказу людей от рождения детей распространено среди проанкетированных мужчин в 1,6 раза чаще, чем среди женщин. Безразличие к отказу людей от деторождения выразило 370/1 419 (26,1 %) респондентов. Ответ «мне в целом все равно» встречался среди 92/306 (30,1 %) мужчин и 278/1 113 (25,0 %) женщин, участвовавших в опросе. По мнению опрошенных, главным условием для рождения здоровых детей является отсутствие серьезных проблем со здоровьем у будущих родителей (1 121/1 419 (79,0 %)).

Среди ответов об источниках информации по вопросам РЗ и деторождения (можно было указать до трех источников) основные связаны с получением ее из интернета (860/1 419 (60,6 %)), специальной литературы (700/1 419 (49,3 %)), от родных и друзей (456/1 419 (32,1 %)), врачей (450/1 419 (31,7 %)), менее всего из буклетов и брошюр (190/1 419 (13,3 %)). Таким образом, обучающиеся ориентированы на информирование из авторитетных источников (специальная литература и сведения от врачей).

Обсуждение

На состояние РЗ, несомненно, влияет наличие хронических заболеваний и отношение молодых людей к своему здоровью. По этой причине при анкетировании анализировался блок соматического здоровья, т.к. имеющиеся нарушения могут неблагоприятно влиять на самочувствие в дальнейшем, негативно сказываясь на РЗ. Так, при анализе соматической патологии среди студентов (как в представленном исследовании, так и отечественных публикациях) лидирующее место занимает патология органа зрения, на втором месте — заболевания желудочно-кишечного тракта [14, 22]. В связи с этим для молодых людей важно уделять внимание профилактическим мероприятиям, направленным на сохранение здоровья. По данным И. Г. Кретовой и др., установлено, что юноши чаще, чем девушки, занимаются спортом, используют закаливающие процедуры и соблюдают режим питания [23]. Однако каждая десятая девушка испытывает дефицит сна (продолжительность сна составляет менее 5–6 ч.), около 30 % юношей и девушек потребляют алкоголь 2–3 раза в месяц, 35 % студентов курят [23, 24]. По результатам проведенного нами исследования, выявлено, что студенты ответственно подходят к укреплению своего здоровья. Так, каждый респондент отметил до 4 привычек, связанных с заботой о здоровье, которые проявляются у него регулярно. Среди них планирование рациона питания, занятия спортом, контроль веса (по 30–40 %), почти 40 % опрошенных ведет здоровый образ жизни с полным отказом от вредных привычек (курения, алкоголя).

В число людей, являющихся особенно уязвимыми к ИППП, относятся молодые люди, подростки, студенты, женщины, мобильные группы населения, дети, оказавшиеся в трудной жизненной ситуации [25]. По результатам отечественных исследований, около 10 % студентов высших учебных заведений имеет рискованное сексуальное поведение, ведет беспорядочную половую жизнь и часто отказывается от использования презервативов [26]. Также, по данным литературы, основными особенностями сексуального поведения студентов является раннее начало половых отношений и частая смена половых партнеров [23]. По результатам, полученным нами в исследовании, в основном студенты (720/960 (75,0 %) респондентов из тех, кто живет половой жизнью) знают о контрацепции, предотвращении заражения ИППП и практикуют безопасные сексуальные отношения. Однако среди мужчин, живущих половой жизнью единовременное наличие 2 и более партнеров указало 21/213 (10,0 %) респондентов. Большинство респондентов всегда единовременно встречалось только с одним партнером (902/960 (94,1 %)).

Таким образом, при высоком уровне знаний о профилактике ИППП и способах контрацепции, обучающиеся все еще недостаточно полно владеют информацией в аспекте безопасных сексуальных отношений, возможных осложнениях при ИППП. Следовательно, важно уделять внимание информированности студентов об ИППП, например, через разработку и внедрение образовательных программ, направленных на получение знаний о РЗ, профилактике ИППП. К тому же подобные программы обеспечат предоставление достоверной информации об этом. Актуальность информационной потребности обучающихся по вопросам РЗ также подтверждают данные нашего исследования. Так, большинство респондентов (860/1 419 (60,1 %)) получает сведения из интернета, что соответствует общероссийской тенденции, по данным литературы [23, 27, 28]. Однако, по нашим данным, обучающиеся также прибегают в основном к специальной литературе (700/1 419 (49,3 %)) или консультациям врачей (450/1 419 (31,7 %)), что характерно для медицинского профиля обучения. Вместе с тем можно адаптировать для студенческой молодежи превентивные стратегии, направленные на коррекцию рискованного поведения [29], и включать их в образовательные программы. Так, для формирования навыков предохранительного поведения имеет смысл использовать модель ИМП, предложенную Дж. Д. Фишером и У. А. Фишером (*англ.* J. Fisher and W. Fisher): информирование (И) → повышение мотивации (М) → формирование поведенческих навыков (П) [30]. Согласно модели ИМП, к поведенческим изменениям, желательным для профилактики ИППП, может приводить и информация о таких заболеваниях, и мотивация к изменению рискованного сексуального поведения. Однако непосредственное влияние на снижение поведенческого риска оказывает выработка навыков безопасного поведения. Их формирование возможно в рамках образовательных программ, ориентированных на усвоение знаний о РЗ и снижение риска заражения ИППП. Следовательно, в качестве основной стратегии предупреждения ИППП целесообразно использовать мультидисциплинарный подход в реализации поведенческой модели профилактики ИППП. Для этого имеет место привлечение к разработке вышеуказанных образовательных программ как педагогов и врачей, так и психологов, социологов.

При анализе результатов анкетирования выявлено, что большинство студенческой молодежи планирует создавать семью и рождение детей. Вместе с тем результаты нашего исследования подтверждают имеющиеся данные отечественных авторов по изучению репродуктивных установок и поведения: для большинства студенческой молодежи свойственна ориентация на традиционные семейные ценности, при этом отмечена информированность о таком явлении, как добровольный отказ людей от рождения детей [31–33]. Выявленные тенденции должны учитываться при разработке образовательных программ, направленных на получение знаний о РЗ, и рекомендаций по воспитанию молодежи в высших учебных заведениях.

Наибольшее значение в отношении планирования семьи и деторождения, по мнению проанкетированных студентов, имеют социально-экономические показатели, такие как финансовое благополучие, наличие жилья, получение специальности, хорошей работы, и медицинские показатели, включающие в себя сохранение РЗ, здоровый образ жизни. Полученные данные схожи с результатами аналогичных исследований коллег [34–36].

Таким образом, помимо соматических заболеваний и вопросов, связанных с безопасным сексуальным поведением и профилактикой ИППП, студенческая молодежь во время обучения принимает во внимание возможные социальные, психологические и экономические сложности, влияющие на РЗ и планирование семьи. Большинство проанкетированных студентов продемонстрировало приверженность к созданию семьи и рождению детей.

Заключение

Основная часть студенческой молодежи нацелена на заботу о своем РЗ, следуя привычкам здорового образа жизни (занятия спортом, отказ от вредных привычек, контроль массы тела и др.). Большинство респондентов практикует безопасные сексуальные отношения. Отмечено позитивное отношение к созданию семьи и деторождению. Ориентируясь на социально-экономические условия жизни и получение высшего образования, большинство молодых людей планируют создание семьи с 24 лет и после, завершив обучение в университете. Более половины респондентов настроено на рождение 2 детей.

Основными источниками информации по вопросам РЗ и деторождения наряду с получением ее из интернета являются специальная литература и сведения от врачей. В связи с этим источниками дополнительной достоверной информации для студентов могут быть образовательные программы для повышения грамотности в вопросах РЗ, формирования ответственного отношения к сохранению здоровья, планированию семьи и деторождения, выработки навыков безопасного поведения как важной составляющей предотвращения ИППП.

Результаты исследования можно принимать к сведению при разработке образовательных программ, направленных на получение знаний о здоровье, профилактику ИППП, развитие психологической готовности к родительству.

Список источников | References

1. Evstifeeva EA, Filippchenkova SI. Reproductive health-related quality of life and liability risks among college youth. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Philosophy*. 2020;2(36):100–105. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/bsipbj>.
2. Abol'yan LV, Lazareva OD, Garaeva AS, Hvostunov KO. The attitude and awareness of students of medical university concerning issues of reproductive health and pregravid training from positions of "4P Medicine". *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2021;29(1):96–102. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-1-96-102>.
3. Popova NM, Zagumenov PL. Preserving reproductive health by medical students. *Synergy Journal*. 2018;(29):876–881. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vnhnbo>.
4. Prohorova OV, Lavrent'eva IV, Oboskalova TA. Reproductive behavior of students: Myths and reality. *Bulletin of the Ural State Medical University*. 2015;(2–3):253–255. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/xahmds>.
5. Venskovich DA. Reproductive health of students studying in higher education. *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye*. 2021;(83):18–21. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/gcgpjkj>.
6. Govyazina TN, Utochkin YuA. Contraceptive behavior as risk factor for reproductive health of junior students attending a medical university. *Health Risk Analysis*. 2017;(2):88–95. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.2.09>.
7. Shihova EP, Tveritin EA. Reproductive health and reproductive culture of students: Tactics of preventive measures. *Eruditio Juvenium*. 2021;9(4):573–582. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ202194573-582>.
8. Gerasimova LI, Denisov MS, Denisova TG. Medico-social and medico-organizational risk factors for menstrual cycle disorders. *Public Health and Health Care*. 2016;4:19–23. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/xhdcof>.
9. Kaprin AD, Apolihin OI, Sivkov AV, Trushina OI, Novikova EG, Mukhtarulina SV, et al. Interdisciplinary approach to improving the reproductive health of adolescents and adults. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1):103–109. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-103-109>.
10. Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes S, Demeestere I, et al. ESHRE guideline: Female fertility preservation. *Human Reproduction Open*. 2020;(4):hoaa052. DOI: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>.
11. Klinyshkova TV, Samosudova IB, Buyan MS. Comparative evaluation of the results of an immunocytochemical study of p16/Ki-67 coexpression in patients with cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus. *Gynecology*. 2021;23(4):341–345. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.4.200949>.
12. Prilepskaya VN, Nazarova NM, Trofimov DYU, Attoeva DI. Human papillomavirus-associated anogenital diseases: Clinical and molecular genetic features. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(2):45–49. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.2.45-49>.
13. Pak RB. Epidemiological features of cervical cancer in the world. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2019;(1):676–680. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/lqxkcj>.

14. Kaskaeva DS, Tutynina OV, Zaharova TG. Analysis of morbidity of 5th year students during an in-depth medical examination in 2014 at Krasnoyarsk State Medical University. *Ural Medical Journal*. 2019; 169(1):106–110. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ovvpdd>.
15. Tarchenko VS. Sexual behavior and attitudes of students: differences in gender and religious identity. *Society: Sociology, Psychology, Pedagogics*. 2020;(1):36–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24158/spp.2020.1.4>.
16. Aventin A, Gough A, McShane T, Gillespie K, O'Hare L, Young H, et al. Engaging parents in digital sexual and reproductive health education: evidence from the JACK trial. *Reproductive Health*. 2020;17(1):132. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-020-00975-y>.
17. Meherali S, Adewale B, Ali S, Kennedy M, Salami B, Richter S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on adolescents' sexual and reproductive health in low- and middle-income countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(24):13221. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph182413221>.
18. Azmat SK, Ali M, Siddiqui FJ, Ali Tirmizi SF, Kiarie J. Scoping review on the impact of outbreaks on sexual and reproductive health services: Proposed frameworks for pre-, intra-, and postoutbreak situations. *Biomed Research International*. 2021;2021:9989478. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/9989478>.
19. Sadykov RM, Bolshakova NL. The female health: Status, causes of deterioration, measures of improvement. *Problems of Social Hygiene, Health Care and History of Medicine*. 2022;30(2):247–252. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-2-247-252>.
20. Ranjbar F, Khalajabadi Farahani F, Montazeri M, Jahanfar Sh, Gharacheh M. Sexual and reproductive health-related questions and concerns of newly married couples: A qualitative content analysis. *Health Science Reports*. 2023;6(8): e1479. DOI: <https://doi.org/10.1002/hsr2.1479>.
21. Montalti M, Salussolia A, Masini A, Manieri E, Rallo F, Marini S, et al. Sexual and reproductive health and education of adolescents during COVID-19 pandemic, results from “Come Te La Passi?” — survey in Bologna, Italy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(9):5147. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19095147>.
22. Sultanishvili T, Petriashvili Sh, Taboridze Ia. Health risk behavior and morbidity among georgian students and prognosis of poor academic performance. *East European Scientific Journal* 2022;(1 Pt 3):52–60. EDN: <https://elibrary.ru/nawnsv>.
23. Kretova IG, Belyaeva OV, Vedyasova OA, Pavlenko SI. The analysis of students' attitude to healthy lifestyle and reproductive health care. *Hygiene and Sanitation*. 2022;101(9):1080–1085. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1080-1085>.
24. Sipatorova AM, Melihov YAP. Awareness of students about physical inactivity and its impact on the health of students. *Science and Education Today*. 2018;(4):78–79. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/wbbhhf>.
25. Nikolaeva KI. The role of the dermatologist work with orphaned and abandoned children. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(5):212. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ytibbm>.
26. Hryanin AA, SHpiks TA, Russkih MV, Bocharova VK. A new assessment of knowledge of Novosibirsk students in the prevention of HIV infection and other STIs. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(3): 34–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv1142>.
27. Pavlenko EV. The use of modern information and communication technologies in health education of youth: issues of reproductive health. *Pedagogical Education in Russia*. 2014;(11):184–190. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tjamcr>.
28. Taranec TV, Usol'ceva IV. Reproductive health through the eyes of students of the Far Eastern State Medical University. *Bulletin of Public Health and Healthcare of the Russian Far East*. 2019;(2):4. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/knnidz>.
29. Krasnoselskikh TV, Sokolovskiy EV. Strategies and methodological basics for prevention of sexually transmitted infections in the high-risk subpopulations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2016;92(1):21–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-1-21-31>.
30. Fisher JD, Fisher WA. Changing AIDS risk behavior. *Psychological Bulletin*. 1992;111(3):455–474. DOI: <https://doi.org/10.1037/0033-2909.111.3.455>.
31. Levchenko VV, Bayandina YO. Attitude to the childfree phenomenon of modern youth: Regional aspect. *Vestnik Universiteta*. 2022;12:188–196. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26425/1816-4277-2022-12-188-196>.
32. Kislov AG, Shapko IV. Sverdlovsk Region students' attitude toward childfree phenomenon. *Scientific Dialogue*. 2016;(2):362–373. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tiksik>.
33. Kasimovskaya NA, Tikhomirova LL, Mikerova MS, Alieva AM, Garaeva AS, Korkmazova LCh. Medical students' attitude toward childfree phenomenon. *Russian Medicine*. 2019;25(5–6):264–267. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-264-267>.
34. Popova NM, Popov AV, Atamanova AA, SHangaraev RN. Sociological survey of medical students about family planning. *Bulletin of Science and Education*. 2015;12(10):116–118. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vbjszp>.
35. Danilov SI. Contraceptive culture and reproductive health of medical university students. *Human Capital*. 2023;(7):185–190. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25629/HC.2023.07.22>.

36. Petrov YuA, Kupina AD. Attitude of medical high school students to the problem of the reproductive health protection. *Reproductive Health of Children and Adolescents*. 2020;16(2):22–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-1-22-31>.

Информация об авторах

Евгения Петровна Гурковская  — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: gurkovskaya-e@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7535-5429>

Екатерина Владимировна Федорова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ekaterina_vf@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4775-2159>

Елизавета Андреевна Серкова-Холмская — ассистент кафедры клинической психологии и педагогики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия,

E-mail: ielizavieta.kholmskaia@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4620-7448>

Марина Анатольевна Уфимцева — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: mail-m@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>

Information about the authors

Evgenia P. Gurkovskaya  — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Life Safety, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: gurkovskaya-e@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7535-5429>

Ekaterina V. Fedorova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Epidemiology, Social Hygiene and State Sanitary and Epidemiological Service Organization, Institute of Preventive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

E-mail: ekaterina_vf@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4775-2159>

Elizaveta A. Serkova-Kholmskaya — Assistant of the Department of Clinical Psychology and Pedagogy, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ielizavieta.kholmskaia@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4620-7448>

Marina A. Ufimtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Life Safety, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: mail-m@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>

Рукопись получена: 10 мая 2023. Одобрена после рецензирования: 23 декабря 2024. Принята к публикации: 3 февраля 2025.

Received: 10 May 2023. Revised: 23 December 2024. Accepted: 3 February 2025.

УДК 616-01::616.8-005

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.93><https://elibrary.ru/QJMBUN>

Анализ причин несвоевременного вызова бригады скорой медицинской помощи у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения

Кирилл Владимирович Анисимов^{1,3✉}, Сергей Сергеевич Галкин²,
Анастасия Вячеславовна Анисимова², Николай Анатольевич Шамалов³

¹ Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

³ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия

✉ anisimov.org@gmail.com

Аннотация

Введение. Задержка вызова скорой медицинской помощи (СМП) — одна из ключевых причин поздней госпитализации у пациентов с инсультом. Разработка эффективных мер, направленных на уменьшение времени до вызова СМП, должна осуществляться с учетом факторов, препятствующих своевременному обращению за медицинской помощью, характерных для конкретного региона.

Цель исследования — изучить факторы, влияющие на время от возникновения симптомов до вызова СМП у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в Москве для последующей разработки таргетированных материалов информационных кампаний.

Материалы и методы. На базе 4 городских клинических больниц Москвы набрано 152 пациента с ОНМК. В ходе исследования проведено анкетирование пациентов или сопровождающих их лиц с получением информации об обстоятельствах вызова СМП.

Результаты. В 89,5 % случаев СМП вызывали лица, обнаружившие пациента с инсультом или находившиеся рядом. Наибольшие промежутки времени между обнаружением симптомов и вызовом СМП наблюдались в случаях, если вызов осуществлял сам пациент. Наиболее быстро вызов СМП осуществлялся прохожими в общественных местах или с рабочего места (11 [5; 20] мин.). Скорость принятия решения о вызове СМП обратно коррелировала с выраженностью неврологических симптомов по NIHSS ($r_s = -303$; $p < 0,0005$). У пациентов с NIHSS ≤ 5 время от обнаружения симптомов до вызова СМП составило 1,75 [0,25; 11,00] ч., в то время как у больных с NIHSS > 5 этот показатель составил 0,20 [0,08; 3,00] ч. ($p < 0,001$).

Заключение. Одним из ключевых факторов, влияющих на скорость вызова СМП, являлась тяжесть неврологического дефицита. Дольше всего СМП вызывалась самим пациентом при отсутствии окружающих.

Ключевые слова: инсульт, скорая медицинская помощь, информированность населения, симптомы инсульта, информационные кампании

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. От пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в анонимном виде. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова (протокол № 172 от 19 февраля 2018 г.). Работа проведена в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Для цитирования: Анализ причин несвоевременного вызова бригады скорой медицинской помощи у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения / К.В. Анисимов, С.С. Галкин, А.В. Анисимова, Н.А. Шамалов // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 93–107. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.93>. EDN: <https://elibrary.ru/QJMBUN>.

Causes for Ambulance Calling Delays in Patients with Stroke

Kirill V. Anisimov^{1,3✉}, Sergey S. Galkin², Anastasia V. Anisimova², Nikolay A. Shamalov³

¹ I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia

✉ anisimov.org@gmail.com

Abstract

Introduction. Delay in calling an ambulance is one of the main factors for late admission of a stroke patient to the hospital. It is important to define the target groups for information campaigns, as well as the main causes for ambulance calling delay.

The aim of the study — to determine factors associated with the prolonged time of ambulance calling in stroke patients in Moscow for target information materials development.

Materials and methods. We prospectively included 152 patients with stroke. Patients or their accompanying persons were surveyed to obtain the information about the circumstances of calling the ambulance.

Results. In 89.5 % of cases, the ambulance was called by people who found the patient with a stroke or were nearby at the time of stroke onset. The longest time between the symptoms detection and the ambulance call were observed when the call was made by the patient him/herself (10.00 [3.75; 23.88] h). The fastest calls were from colleagues at work or passers-by in public places (11 [5; 20] min). Time delay inversely correlated with NIHSS score ($r_s = -303$; $p < 0.0005$). In patients with NIHSS ≤ 5 , the time from symptom detection to ambulance calling was 1,75 [0,25; 11,00] h, while in patients with NIHSS > 5 this time was 0,20 [0,08; 3,00] h ($p < 0.001$).

Conclusion. The ambulance was most often called by witnesses of stroke onset, and not by the patient him/herself. One of the key factors associated with the prolonged time interval of calling an ambulance was the severity of the neurological deficit.

Keywords: stroke, emergency medical care, public awareness, stroke symptoms, stroke awareness campaigns

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. Patients provided voluntary informed consent to participate in the study and for the publication of its results under anonymity. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University (protocol No. 172 dated 19 February 2018) and were conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki. Voluntary informed consent was obtained from patients for the study and publication of its results in anonymous form.

For citation: Anisimov KV, Galkin SS, Anisimova AV, Shamalov NA. Causes for ambulance calling delays in patients with stroke. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):93–107. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.93>. EDN: <https://elibrary.ru/QJMBUN>.

© Анисимов К. В., Галкин С. С., Анисимова А. В., Шамалов Н. А., 2025

© Anisimov K. V., Galkin S. S., Anisimova A. V., Shamalov N. A., 2025

Введение

Своевременное обращение за медицинской помощью является ключевым фактором для успешного лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Как известно, чем раньше пациент попадает в стационар и начинает получать специализированное лечение, тем лучше клинический исход заболевания [1, 2]. Кроме этого, от временного фактора зависит эффективность тромболитической терапии и эндоваскулярных методов восстановления кровотока [3, 4]. К настоящему времени описаны и внедрены

в клиническую практику эффективные способы улучшения взаимодействия медицинских служб, позволяющие сократить время от звонка в экстренные городские службы до госпитализации, а также способы оптимизации маршрутов внутри стационара [5–8]. Однако меры, направленные на уменьшение времени от обнаружения симптомов пациентом или окружающими, очень ограничены. Одной из таких мер является проведение масштабных информационных кампаний, эффект от которых чаще всего носит временный характер или вовсе отсутствует [9–12]. Эффективность таких кампаний в сокращении времени до вызова скорой медицинской помощи (СМП) зависит от качества информационных материалов, которые должны учитывать особенности целевой аудитории, а также основные факторы, препятствующие своевременному обращению за медицинской помощью.

Цель исследования — изучить факторы, влияющие на время от возникновения симптомов до вызова бригады СМП у пациентов с ОНМК в Москве для последующей разработки таргетированных материалов информационных кампаний.

Материалы и методы

Для определения факторов, ассоциированных с задержками вызова бригады СМП, в исследование проспективно включались пациенты с ОНМК (по ишемическому или геморрагическому типу), поступавшие в городские клинические больницы (ГКБ) Москвы (ГКБ № 1 имени Н. И. Пирогова, ГКБ имени И. В. Давыдовского, ГКБ № 31 имени академика Г. М. Савельевой), а также госпиталь для ветеранов войн № 3.

При поступлении пациента в стационар принимающий невролог осуществлял оценку неврологического статуса с определением балла по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения (*англ.* National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [13], а также проводил анкетирование с уточнением лица, вызвавшего СМП; его возраста; обстоятельств, при которых вызывалась бригада СМП; времени от обнаружения симптомов до вызова СМП. Если от момента обнаружения симптомов до вызова СМП проходило более 5 мин., то уточнялись причины, по которым СМП не вызывалась раньше.

Информацию получали как от пациента (при наличии продуктивного контакта), так и сопровождающего его лица. Из исследования исключались случаи, при которых провести анкетирование не представлялось возможным (например, отсутствие сопровождающего лица у пациентов с речевыми нарушениями или угнетением сознания). В случаях, когда полную информацию в ходе первичного анкетирования собрать не удавалось, допускалось дополнить данные в течение первых двух суток заболевания.

Предварительные данные по текущему исследованию опубликованы в статьях коллектива авторов «Повышение информированности населения о симптомах инсульта. Программа Департамента здравоохранения Москвы» и «Не упустить драгоценное время. Как работает система оказания помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Москве» [14, 15]. В настоящей статье мы приводим подробные результаты проведенной работы и их анализ.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Количественные показатели проверялись на нормальность при помощи критерия Колмогорова — Смирнова, который показал преимущественно ненормальные распределения количественных переменных, в связи с чем результаты анализа данных представлены в виде медианы (*англ.* Median, Me), первого и третьего квартилей (*англ.* First and Third Quartiles, Q1 & Q3) — Me [Q₁; Q₃]. Простая сравнительная статистика выполнялась

непараметрическими методами: в случае количественных переменных — критерий Манна — Уитни; качественных — двусторонний точный критерий Фишера, χ^2 -критерий Пирсона. Для анализа корреляций использовался коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Пороговая величина уровня значимости p составила 0,050.

Результаты

За 3 месяца исследования в 4 стационара Москвы поступило 587 пациентов с диагнозом ОНМК, анкетирование проведено в 234 случаях. При дальнейшей обработке анкет из анализа исключено 82 человека с неполными данными. В окончательный анализ вошло 152 пациента:

- 1) пол (абс. (отн.)):
 - мужчины — 65/152 (42,76 %);
 - женщины — 87/152 (57,24 %);
- 2) возраст, полных лет (Me [Q_1 ; Q_3]) — 72 [63; 80] (min — 40; max — 93);
- 3) выраженность неврологического дефицита по NIHSS при поступлении, баллы (Me [Q_1 ; Q_3]) — 6 [3; 12] (min — 0; max — 27);
- 4) время от заболевания до поступления в стационар, ч.:мин. (Me [Q_1 ; Q_3]) — 06:00 [02:05; 15:00] (min — 01:00; max — 144:00);
- 5) время от обнаружения симптомов до вызова бригады СМП, ч.:мин. (Me [Q_1 ; Q_3]) — 00:20 [00:07; 05:00] (min — 00:02; max — 119:00).

Также рассмотрены лица, вызвавшие бригаду СМП в проанализированных случаях. Распределение по полу представлено следующим образом: мужчины — 56/152 (36,84 %); женщины — 86/152 (56,58 %); неизвестно — 10/152 (6,58 %). Информация об их возрасте была доступна в 138/152 (90,79 %) случаях — 52 [43; 65] года (min — 20; max — 91). Чаще всего вызов СМП осуществляли родственники, в особенности супруги или дети, однако наиболее короткие интервалы времени между обнаружением симптомов ОНМК и вызовом СМП зафиксированы у лиц, не состоящих в родственных отношениях с пациентом (табл. 1.).

Таблица 1

Лица, вызвавшие бригаду СМП, и время от обнаружения ими симптомов ОНМК до вызова ($n = 152$)

Лицо, вызвавшее СМП	Количество, абс./общ. (отн.)	Время до вызова СМП (ч.:мин.), Me [Q_1 ; Q_3]
Сам пациент	16/152 (10,53)	10:00 [03:45; 23:53]
Родственники:	104/152 (68,42)	00:15 [00:07; 04:50]
муж	10/152 (6,58)	00:12 [00:05; 00:52]
жена	23/152 (15,13)	02:00 [00:10; 09:30]
сын	21/152 (13,82)	00:20 [00:10; 03:30]
дочь	29/152 (19,08)	00:15 [00:10; 03:30]
внук или внучка	9/152 (5,92)	00:30 [00:08; 09:50]
другой родственник	12/152 (7,89)	00:10 [00:05; 06:00]
Окружающие, не состоящие в родственных отношениях:	24/152 (15,79)	00:11 [00:05; 00:23]
коллега по работе	9/152 (5,92)	00:10 [00:05; 00:20]
сосед или соседка	10/152 (6,58)	00:12 [00:05; 00:52]
прохожие	2/152 (1,32)	00:08 [00:05; —]
сиделка	1/152 (0,66)	00:20 [00:20; 00:20]

Окончание табл. 1

Лицо, вызвавшее СМП	Количество, абс./общ. (отн.)	Время до вызова СМП (ч.:мин.), Ме [Q ₁ ; Q ₃]
друг или подруга	1/152 (0,66)	01:10 [01:10; 01:10]
социальный работник	1/152 (0,66)	00:03 [00:03; 00:03]
Медицинские работники:	8/152 (5,26)	00:27 [00:06; 02:37]
фармацевт в аптеке	1/152 (0,66)	
врач поликлиники	5/152 (3,28)	
врач стационара	1/152 (0,66)	
фельдшер медпункта на работе	1/152 (0,66)	

Из всех случаев, когда СМП вызывал сам пациент, лишь у 1/16 (6,25 %) больного время от возникновения симптомов до звонка по номеру 103 приходилось на первые 15 мин. заболевания. Еще 1/16 (6,25 %) пациент вызвал СМП через 60 мин. заболевания. В большинстве остальных случаев самостоятельного вызова СМП решение принималось существенно дольше: в пределах 1–4 ч. — 3/16 (18,75 %); 4–15 ч. — 5/16 (31,25 %); свыше 15 ч. — 6/16 (37,50 %). Распределение лиц, вызвавших СМП, в группах с разным временем от обнаружения симптомов до звонка по номеру 103 представлено на рис. 1.

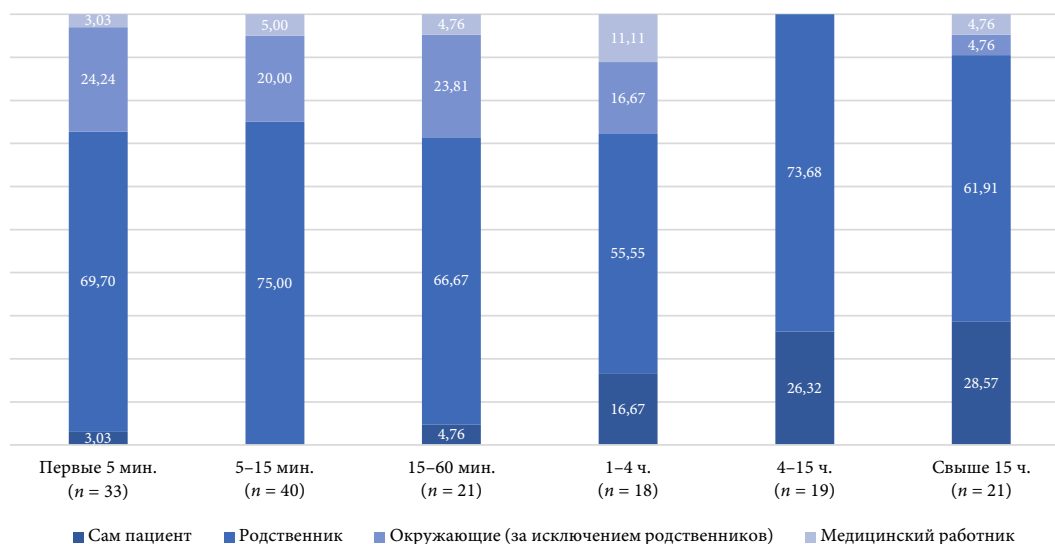


Рис. 1. Распределение лиц, вызвавших СМП, в группах с разным временем от обнаружения симптомов до звонка по номеру 103, %

Также выявлено, что скорость принятия решения об обращении за медицинской помощью обратно коррелирует с выраженностью неврологической симптоматики: чем выше балл по NIHSS, тем короче время от обнаружения симптомов до решения вызвать СМП ($r_s = -303$; $p = 0,000$). В случаях, когда бригада СМП вызывалась в первые 15 мин. от обнаружения симптомов, оценка по NIHSS достоверно выше по сравнению со случаями, когда СМП вызывалась позднее (8 [5; 16] против 5 [2; 7] баллов, $p = 0,000$). При этом по таким параметрам, как пол и возраст лица, вызвавшего СМП (или самого пациента), эти группы достоверно не отличались (табл. 2).

Таблица 2

Характеристики групп пациентов с разным временем от обнаружения симптомов до вызова СМП (менее и более 15 мин.)

Характеристика	Менее 15 мин. (n = 73)	Более 15 мин. (n = 79)	p
Пол пациента (абс./общ. (отн.):			
мужской	30/73 (41,10)	35/79 (44,30)	0,690
женский	43/73 (58,90)	44/79 (55,70)	
Возраст пациента, полных лет (Me [Q ₁ ; Q ₃])	74 [62; 83] (min — 47; max — 93)	71 [63; 79] (min — 40; max — 93)	0,357
NIHSS при поступлении в стационар, балл (Me [Q ₁ ; Q ₃])	8 [5; 16] (min — 0; max — 27)	5 [2; 7] (min — 0; max — 25)	0,000
Пол лица, вызвавшего СМП* (Me [Q ₁ ; Q ₃]):			
мужской	27/66 (40,91)	29/76 (38,16)	0,738
женский	39/66 (59,09)	47/76 (61,84)	
Возраст лица, вызвавшего СМП**, полных лет (Me [Q ₁ ; Q ₃])	53,0 [45,0; 64,0] (min — 21; max — 90)	52,0 [40,0; 67,0] (min — 20; max — 91)	0,874

Примечания: данные получены для *142/152 (93,42 %) и **138/152 (90,79 %) случаев; полужирным начертанием выделено статистически значимое значение p.

У пациентов с малым неврологическим дефицитом (NIHSS ≤5) время от обнаружения симптомов до вызова СМП составило 1,75 [0,25; 11,00] ч., в то время как у больных с симптоматикой средней тяжести и тяжелых пациентов (NIHSS >5) этот показатель статистически значимо меньше — 0,20 [0,08; 3,00] ч., ($p < 0,001$). Различия интервалов времени между обнаружением симптомов и вызовом СМП в зависимости от выраженности неврологического дефицита представлены на рис. 2.

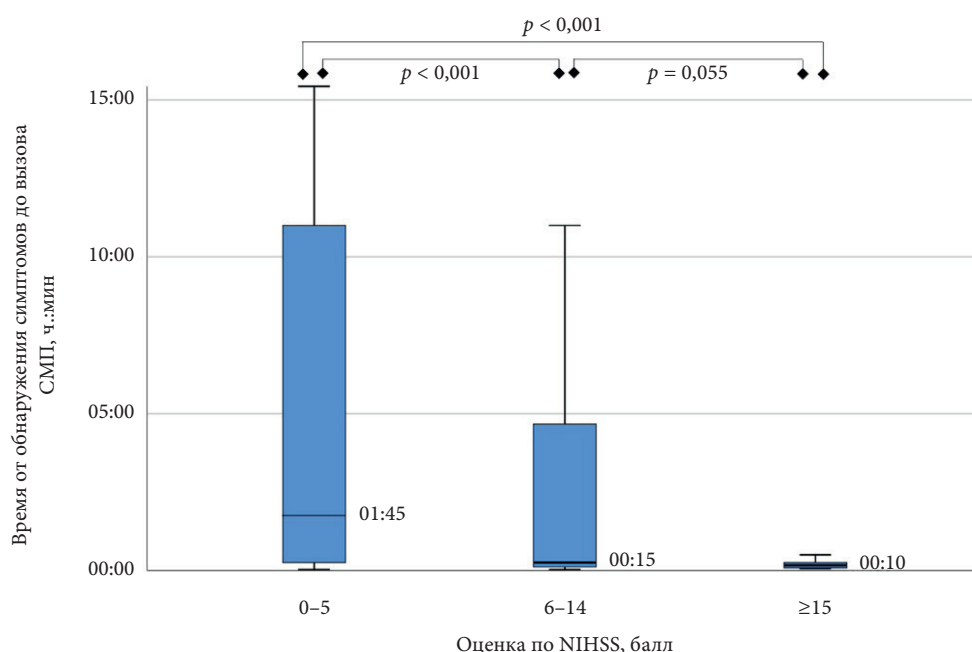


Рис. 2. Интервалы времени от обнаружения симптомов до вызова СМП у пациентов с разной выраженностью неврологического дефицита

Нами проанализированы описания обстоятельств, предшествующих вызову СМП, которые фиксировал невролог при проведении анкетирования. Анализ позволяет определить как негативные, так и позитивные шаблоны поведения, характерные для пациентов в дебюте ОНМК и лиц, ставших свидетелями развития симптомов, что крайне важно при составлении таргетированных материалов информационных кампаний в московском регионе.

Обращает на себя внимание то, что полученные данные можно объединить в несколько групп, внутри которых события развивались по схожим сценариям. Основные варианты обстоятельств вызова СМП и примеры таковых из анкетных данных представлены ниже:

- 1) вызов СМП из общественных мест или с места работы (11/152 (7,24 %)):
 - пациент работал в кабинете один, когда появились симптомы, сам не обращался за помощью; СМП вызвал коллега, который зашел обсудить деловой вопрос и обнаружил симптоматику;
 - у пациента на работе изменилась речь, коллеги обратили внимание и вызвали СМП;
 - симптоматика возникла на рабочем месте, больная сразу обратилась в медпункт, откуда вызвали СМП;
 - симптомы развились на работе, когда появилась небольшая слабость в левых конечностях; думал, что пройдет; сам не обращался за помощью; в последующем симптомы выросли, их заметил коллега и вызвал СМП;
 - на улице появилась неустойчивость при ходьбе, СМП вызвали прохожие;
 - в метро внезапно возникла слабость в левых конечностях, на станции окружающие вызвали СМП;
- 2) обращение за помощью к окружающим вместо вызова СМП (4/152 (2,63 %)):
 - пациентка проснулась в 5 утра, не понимала, что с ней происходит, в 14:00 позвала соседку, которая уже вызвала СМП;
 - у пациентки нарушилась речь, она испугалась и стала стучать в двери соседей; соседи вызвали психиатрическую бригаду СМП, которая диагностировала сенсорную афазию и доставила в ГКБ;
 - как только возникли симптомы, обратилась к соседу, который вызвал СМП;
 - утром у пациентки возникли трудности при ходьбе из-за пареза, также возникли речевые нарушения; позвонила соседке, которая вызвала СМП;
- 3) обращение в поликлинику (3/152 (1,97 %)):
 - симптомы сначала были невыраженные, на следующий день самостоятельно обратился в частную клинику, из которой был госпитализирован после магнитно-резонансной томографии;
 - обратился в частную клинику сразу, как только почувствовал симптомы; в клинике — срочная госпитализация; наряд вызвал невролог;
- 4) отказ от госпитализации в связи с недоверием к стационарной помощи (3/152 (1,97 %)):
 - при появлении симптомов пациентка находилась на даче; вызвала СМП самостоятельно, но отказалась от госпитализации, т. к. не хотела в подмосковную больницу; вернулась домой и повторно вызвала СМП в Москве;
 - вызванной СМП госпитализирован в ближайшую ГКБ; там не понравились условия, пациент отказался от госпитализации, после чего повторно госпитализирован в другую ГКБ;
 - пациент позвал жену в 05:00, сразу как обнаружил симптомы; СМП не вызвали, т. к. считали, что в городе Чехове нет подходящей больницы; решили ехать в Москву, пациент был за рулем автомобиля, в Москве вызвали СМП;

5) задержка вызова СМП в связи с недооценкой тяжести состояния или ожиданием, что симптомы пройдут самостоятельно (41/152 (26,97 %)):

- не обращал внимание на онемение и слабость в левых конечностях и асимметрию лица слева, пока не присоединились нарушения глотания;
- пациент и родственники ждали, когда будет лучше, в связи с сохранением симптомов вызвали СМП;
- в течение суток не вызывал СМП, думал, что пройдет;
- вызвала СМП спустя более 3 суток от момента возникновения симптомов (слабость в левой руке и ноге); пациентка понимала опасность состояния, но не вызывала СМП по семейным обстоятельствам. От мужа свое состояние скрывала;
- злоупотреблял алкоголем, ослабла нога, за помощью не обращался; позже появилась слабость в руке, после чего супруга решила вызвать СМП;
- утром появилась симптоматика, которая нарастала; муж неоднократно вызывал СМП, но пациентка отказывалась от госпитализации, думала, что все пройдет; после 3 вызова пациентку уговорили на госпитализацию;
- была минимальная симптоматика, в связи с чем скорую сам пациент не вызывал; СМП вызвал родственник, который стал волноваться, что симптомы не проходят;
- не хотели госпитализироваться, т. к. день рождения;

6) невозможность вызова СМП пациентом (23/152 (15,14 %)):

- пациентка проживает одна; когда не ответила на звонок, родственники приехали и обнаружили ее лежащей на полу с левосторонним гемипарезом; сразу вызвали СМП;
- вызвали сразу, после того как сотрудники МЧС взломали дверь;
- пациентка живет одна, сама не могла вызвать СМП в связи с тяжестью симптомов; родственники вызвали СМП сразу, как только сотрудники МЧС взломали дверь;
- сиделка обнаружила больную лежащей на полу у кровати с левосторонним гемипарезом и позвонила дочери; та спустя 2 ч. после приезда вызвала СМП;

7) быстрое реагирование и своевременный вызов СМП (41/152 (26,97 %)):

- супруг вызвал СМП сразу, как обнаружил симптомы (после пробуждения супруги);
- родственники зашли в комнату на шум и увидели пациентку лежащей на полу; сразу вызвали СМП;

8) недооценка симптомов медицинскими работниками (11/152 (7,24 %)):

- у пациента внезапно появилось двоение в глазах, сразу обратился к соцработнику, который не отреагировал на симптомы; на следующие сутки сын повел пациента к офтальмологу; тот назначил консультацию невролога, который принимал только на следующий день; после консультации невролога вызов СМП и госпитализация;
- симптомы были представлены зрительными нарушениями; вызывали СМП несколько раз; первые бригады рекомендовали консультацию офтальмолога; после нескольких повторных вызовов СМП госпитализировали;
- остро возникла нечеткость зрения; как почувствовал, пошел к офтальмологу в поликлинику; из поликлиники после консультации неврологом вызвана бригада СМП, госпитализирован в ГКБ;
- онемение, слабость в левых конечностях возникли примерно за сутки до госпитализации; при появлении первых симптомов вызвали неотложку, госпитализация не предлагалась; госпитализирована при повторном вызове СМП;

- в 07:00 первая бригада СМП рекомендовала снизить артериальное давление и обещала прислать участкового; тот заподозрил ОНМК, повторно вызвал СМП; до 07:00 думала, что отлежала щеку;
- в течение 5 дней ходил в поликлинику с жалобами на онемение в правых конечностях и головокружение; в поликлинике назначали лечение — без эффекта; сам решил вызвать СМП в связи с сохранением симптомов;

9) задержка вызова СМП в связи с наличием сопутствующей патологии, маскирующей симптомы (15/152 (9,87 %)):

- симптомы были представлены речевыми нарушениями (пациентка не говорила); родственники не сразу поняли, что это симптомы инсульта, т. к. связывали молчание с обострением депрессии;
- вызвали СМП, как только обнаружили нарушения речи; сразу не отреагировали, т. к. пациент страдает болезнью Паркинсона и себя не обслуживает;
- пациент ранее переносил ишемический инсульт с остаточным неврологическим дефицитом; родственники не сразу связали нарастание пареза с новым эпизодом ОНМК.

Наиболее многочисленные группы, в которых задержка вызова СМП обусловлена недооценкой тяжести состояния или ожиданием, что симптомы пройдут самостоятельно (41/152 (26,97 %)); невозможностью вызова СМП пациентом в связи с тяжестью симптомов (23/152 (15,14 %)), а также наличием сопутствующей патологии, маскирующей симптомы ОНМК (15/152 (9,87 %)). У 11/152 (7,24 %) пациентов имела место недооценка или неверная трактовка симптомов медицинскими работниками, в т. ч. врачами СМП. Своевременный вызов СМП (в пределах 5 мин. от обнаружения симптомов) наблюдался в 41/152 (26,97 %) случае и осуществлялся, как правило, окружающими.

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования согласуются с имеющимися данными о том, что пациенты с инсультом редко вызывают СМП самостоятельно [16–21]. Полученные данные объясняются влиянием нескольких факторов, один из которых — низкая осведомленность об инсульте, его симптомах, особенностях течения и возможных последствиях этого заболевания [16, 22]. Кроме этого, немаловажную роль играют клинические проявления ОНМК, которые редко сопровождаются болевым синдромом, что снижает мотивацию к вызову СМП. Также сниженная критика к своему состоянию может быть частью симптомокомплекса инсульта или следствием преморбидных когнитивных нарушений.

В нашем исследовании время, необходимое для попадания пациента в стационар, часто зависело от наличия окружающих и их решительности в отношении вызова СМП. Однако, как показал анализ раздела анкетных данных с описанием обстоятельств вызова СМП, окружающие также нередко занимали позицию наблюдателя в надежде, что симптомы пройдут самостоятельно.

Наиболее значимым фактором, ассоциированным с временем от развития симптомов до вызова СМП, являлась выраженность неврологического дефицита. Чем тяжелее была симптоматика в дебюте инсульта, тем быстрее реагировали на нее окружающие, что согласуется с опубликованными ранее работами [23, 24].

Меньше всего задержек времени как от возникновения симптомов до вызова СМП, так и от начала заболевания до поступления в стационар наблюдалось при дебюте инсульта

на рабочем месте. В этих случаях с пациентом чаще оказывался еще один человек, чем при возникновении заболевания дома. Кроме этого, коллеги по работе редко медлили при вызове СМП.

В семейном кругу, напротив, часто встречались ситуации, когда родственник соглашался с желанием пациента остаться дома и принимал выжидательную линию поведения. Решение менялось при сохранении симптомов длительное время или при их нарастании. Также встречались такие обоснования своим действиям, как нежелание попадать в больницу или намерение отпраздновать день рождения в домашних условиях. Интересно, что некоторые пациенты при появлении симптомов охотнее обращались к соседям и уже те вызывали экстренные медицинские службы.

Еще одной из выявленных причин задержки вызова бригады СМП являлось недоверие к системе оказания медицинской помощи. По результатам нашего опроса, мы отметили случаи, когда пациенты отказывались от госпитализации, полагая, что качество предоставляемой помощи и условия пребывания в стационаре недостаточно хороши. Некоторые участники опроса аргументировали свою позицию негативным опытом собственного длительного нахождения в стационаре или опытом своих родственников. Подобные примеры можно встретить в работах других авторов [16].

Особый интерес представляют случаи, когда пациенты обращались за медицинской помощью, но симптомы не сразу расценивались сотрудниками медицинских служб как признаки ОНМК. Чаще всего такая ситуация возникала у больных с редкими проявлениями инсульта при самостоятельном обращении в поликлинику. Например, когда симптомы были представлены преимущественно зрительными нарушениями, пациенты записывались на прием к офтальмологу, после чего назначалась консультация невролога. Время от возникновения симптомов до госпитализации у таких больных могло достигать нескольких суток. Также встречались случаи, когда консультацию офтальмолога при ОНМК со зрительными нарушениями рекомендовали сотрудники СМП. Несколько пациентов из нашей выборки с жалобами преимущественно на нарушения чувствительности в течение нескольких дней получало неэффективное лечение в поликлинике, прежде чем вызвать СМП с последующей госпитализацией. Наличие таких случаев указывает на необходимость проведения отдельных образовательных мероприятий среди профильных врачей поликлиник, которые могут столкнуться с редкими проявлениями инсульта.

Большой объем литературных данных также указывает на то, что скорость обращения в экстренные медицинские службы зависит от уровня образования [23–26]. В исследовании Ю. Дзяна и др. (*англ.* Y. Jiang et al.) продемонстрировано, что лица с неполным средним образованием или ниже чаще откладывали обращение за медицинской помощью. Напротив, наличие среднего или высшего образования снижало вероятность таких задержек [24]. В исследовании Ж. С. Сильва и др. (*англ.* Gisele S. Silva et al.) более высокий уровень образования у пациентов с инсультом являлся предиктором раннего поступления в стационар [25].

При низком уровне общей медицинской грамотности действия людей зачастую определяются социокультурными или религиозными представлениями о заболевании [26, 27]. В частности, для сельских жителей характерно применение средств народной или нетрадиционной медицины вместо вызова экстренных медицинских служб [28]. Исследования в Гане показали, что 25 % населения считают инсульт духовным заболеванием, вызванным злыми духами или порчей [29]. Как следствие, многие пациенты или их окружение прибегают к фитотерапии или духовным практикам вместо обращения к традиционной медицине.

В некоторых регионах перед обращением за медицинской помощью принято созывать семейный совет или обращаться к старейшинам.

Изменение стереотипов действий населения при возникновении симптомов инсульта — сложная задача, решение которой должно осуществляться с учетом географических, культурных и социально-экономических факторов [24, 30]. Проведение информационных кампаний — наиболее эффективный способ повышения информированности населения о симптомах инсульта и необходимости скорейшего вызова СМП [31–34]. Современные информационные технологии предоставляют широкий выбор каналов распространения материалов и возможностей персонализации.

В ходе исследования нами изучены наиболее типичные обстоятельства, предшествующие вызову СМП при возникновении симптомов инсульта, характерные для московского региона. Полученный материал позволит погрузить реальные сценарии в информационные материалы и на их примере продемонстрировать правильный и неправильный алгоритмы действий. Поскольку в нашем исследовании не выявлена ассоциация между задержкой вызова СМП и возрастом вызывающего, материалы следует разрабатывать отдельно для каждой возрастной группы.

Следует отметить, что не во всех случаях время от возникновения инсульта до вызова СМП можно сократить с помощью обучающих мероприятий и информационных кампаний. Часть пациентов из нашего исследования не имела возможности самостоятельно вызвать СМП в связи с наличием грубого неврологического дефицита. В таких ситуациях за помощью обращались те, кто первым обнаруживал пациента с симптомами, и чаще всего это были родственники. Указанная группа больных наиболее уязвима для возможных задержек вызова СМП, т. к. полностью зависима от наличия рядом других людей и их действий.

Для распознавания симптомов инсульта и других неотложных состояний у пациентов, которые в момент дебюта заболевания оказались одни, обсуждается использование носимых устройств (умных часов, браслетов, колец), смартфонов, систем видеонаблюдения и др. [35–38].

Опыт использования камер наружного видеонаблюдения для выявления лиц с острой кардиологической или церебральной патологией описан на примере работы службы безопасности казино штатов Невады (включая округа, где расположены Лас-Вегас, Хендерсон и Лафлин), Филадельфии и Миссисипи [39]. Как известно, казино, наряду с гоночными трассами, являются общественными местами с наиболее высоким риском развития кардиоваскулярных событий у посетителей [40]. В таких заведениях персонал службы безопасности обучен при необходимости активировать протокол экстренной медицинской помощи, включая использование дефибриллятора и других реанимационных мероприятий. Мониторинг за состоянием посетителей осуществляется как персоналом в залах, так и операторами многочисленных камер видеонаблюдения [39]. Такая система привела к сокращению времени от возникновения кардиоваскулярного события до начала оказания экстренной помощи [39, 41].

Современные технологии позволяют распространить этот успешный опыт на любые места, где установлены камеры видеонаблюдения, при этом работу оператора может заменить искусственный интеллект. Использование видеокамер и технологий компьютерного зрения для распознавания экстренных медицинских ситуаций, включая инсульт, — активно развивающаяся область с большим потенциалом. В настоящее время существуют обученные нейронные сети, распознающие падения по изображениям с од-

ной или нескольких камер [37, 42, 43], а также при помощи специальных радаров [44]. После распознавания экстренной ситуации подобная интеллектуальная система могла бы оповещать оператора видеонаблюдения, медицинские службы или родственников (для домашних систем).

С появлением широкого ассортимента умных устройств, стали разрабатываться мультимодальные системы мониторинга, использующие сенсоры определения положения тела и движения (акселерометры, гироскопы, магнитометры, датчики давления), технологии компьютерного зрения и компьютерного слуха [36, 38, 45]. Такие популярные устройства, как смартфоны, планшеты, умные колонки, часы, браслеты и одежда, домашние видеокamеры, могут объединяться в единую систему мониторинга активности людей с высоким риском инсульта и других неотложных состояний [35, 36]. Хотя большинство подобных систем пока находится на стадии прототипов, их интеграция в повседневную жизнь в сочетании с телемедициной могли бы сократить время до прибытия медицинских служб к пациентам, которые не способны обратиться за помощью самостоятельно в виду тяжести возникших симптомов и отсутствия окружающих.

Заключение

Одним из ключевых факторов, влияющих на скорость вызова СМП, являлась тяжесть неврологического дефицита. Наибольшим временем от возникновения заболевания до вызова СМП характеризовались пациенты с малым неврологическим дефицитом в дебюте заболевания. Кроме того, СМП наиболее часто вызвалась родственниками или другими свидетелями развития симптоматики, а не самим пациентом. Таким образом, материалы информационных кампаний должны включать типовые ситуации обнаружения симптомов, в т. ч. с проявлениями малого неврологического дефицита, и быть ориентированными на широкую возрастную группу людей.

Список источников | References

1. Matsuo R, Yamaguchi Y, Matsushita T, Hata J, Kiyuna F, Fukuda K, et al. Association between onset-to-door time and clinical outcomes after ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(11):3049–3056. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018132>.
2. Lee EJ, Kim SJ, Bae J, Lee EJ, Kwon OD, Jeong HY, et al. Impact of onset-to-door time on outcomes and factors associated with late hospital arrival in patients with acute ischemic stroke. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0247829. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247829>.
3. Di Maria F, Kyheng M, Consoli A, Desilles JP, Gory B, Richard S, et al. Identifying the predictors of first-pass effect and its influence on clinical outcome in the setting of endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: Results from a multicentric prospective registry. *International Journal of Stroke*. 2021;16(1):20–28. DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493020923051>.
4. Bourcier R, Goyal M, Liebeskind DS, Muir KW, Desal H, Siddiqui AH, et al. Association of time from stroke onset to groin puncture with quality of reperfusion after mechanical thrombectomy: A meta-analysis of individual patient data from 7 randomized clinical trials. *JAMA Neurology*. 2019;76(4):405–411. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4510>.
5. Huang Z, Zhai G, You S, Ou Z, Mao X, Cao Y, et al. Drip-and-ship model for thrombectomy in stroke patients with large-vessel occlusion. *European Neurology*. 2021;84(2):103–109. DOI: <https://doi.org/10.1159/000513853>.
6. Osanai T, Ito Y, Ushikoshi S, Aoki T, Kawabori M, Fujiwara K, et al. Efficacy of 'drive and retrieve' as a cooperative method for prompt endovascular treatment for acute ischemic stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2019;11(8):757–761. DOI: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014296>.
7. Adams KM, Burns PA, Hunter A, Rennie I, Flynn PA, Smyth G, et al. Outcomes after thrombectomy in bel-fast: Mothership and drip-and-ship in the real world. *Cerebrovascular Diseases*. 2019;47(5–6):231–237. DOI: <https://doi.org/10.1159/000500849>.

8. Middleton S, Grimley R, Alexandrov AW. Triage, treatment, and transfer: Evidence-based clinical practice recommendations and models of nursing care for the first 72 hours of admission to hospital for acute stroke. *Stroke*. 2015;46(2): e18–e25. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006139>.
9. Dombrowski SU, White M, Mackintosh JE, Gellert P, Araujo-Soares V, Thomson RG, et al. The stroke ‘Act FAST’ campaign: Remembered but not understood? *International Journal of Stroke*. 2015;10(3):324–330. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijis.12353>.
10. Mellon L, Hickey A, Doyle F, Dolan E, Williams D. Can a media campaign change health service use in a population with stroke symptoms? Examination of the first Irish stroke awareness campaign. *Journal of Emergency Medicine*. 2014;31(7):536–540. DOI: <https://doi.org/10.1136/emermed-2012-202280>.
11. Fussman C, Rafferty AP, Lyon-Callo S, Morgenstern LB, Reeves MJ. Lack of association between stroke symptom knowledge and intent to call 911: A population-based survey. *Stroke*. 2010;41(7):1501–1507. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.578195>.
12. Marx JJ, Nedelmann M, Haertle B, Dieterich M, Eicke BM. An educational multimedia campaign has differential effects on public stroke knowledge and care-seeking behavior. *Journal of Neurology*. 2008;255(3):378–84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0673-5>.
13. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Journal of Physiotherapy*. 2014;60(1):61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2013.12.012>.
14. Shamalov NA, Shetova IM, Anisimova AV, Gordeev MN, Anisimov KV. Promoting public awareness of stroke symptoms. The program of the Moscow Healthcare Department. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(3):21–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed201821321>.
15. Shamalov NA, Gordeev MN, Anisimova AV, Skrypnik DV, Anisimov KV, I Sun Cher. Do not miss the precious time. How the stroke system works in Moscow. *The Moscow Medicine*. 2018;1(22):74–79. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/3GXXvs> [accessed 24 February 2025].
16. Bayer A, Le Bonniec A, Haesebaert J, Derex L, Porthault S, Préau M, et al. Why patients delay their first contact with health services after stroke? A qualitative focus group-based study. *PLoS ONE*. 2016;11(6): e0156933. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156933>.
17. Advani R, Naess H, Kurz M. Mass media intervention in western norway aimed at improving public recognition of stroke, emergency response, and acute treatment. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(6):1467–1472. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.026>.
18. Jones SP, Carter B, Ford GA, Gibson JM, Leathley MJ, McAdam JJ, et al. The identification of acute stroke: An analysis of emergency calls. *International Journal of Stroke*. 2013;8(6):408–412. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00749.x>.
19. Mackintosh JE, Murtagh MJ, Rodgers H, Thomson RG, Ford GA, White M. Why people do, or do not, immediately contact emergency medical services following the onset of acute stroke: Qualitative interview study. *PLoS ONE*. 2012;7(10): e46124. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046124>.
20. Dombrowski SU, Sniehotta FF, Mackintosh J, White M, Rodgers H, Thomson RG, et al. Witness response at acute onset of stroke: A qualitative theory-guided study. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e39852. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039852>.
21. Yoon SS, Byles J. Perceptions of stroke in the general public and patients with stroke: A qualitative study. *The BMJ*. 2002;324(7345):1065–1068. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7345.1065>.
22. Jones SP, Jenkinson AJ, Leathley MJ, Watkins CL. Stroke knowledge and awareness: an integrative review of the evidence. *Age and Ageing*. 2010;39(1):11–22. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afp196>.
23. Jamtli B, Svendsen EJ, Jørgensen TM, Kramer-Johansen J, Hov MR, Hardeland C. Factors affecting emergency medical dispatchers decision making in stroke calls — a qualitative study. *BMC Emergency Medicine*. 2024;24(1):214. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12873-024-01129-0>.
24. Jiang Y, Xiong Y, Chi Y, Lin F, Zhao Q, Li Y. Healthcare-seeking delays in acute ischemic stroke patients: The influence of gender, immigrant status, and educational background. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2024;17:191–204. DOI: <https://doi.org/10.2147/RMHP.S445001>.
25. Silva GS, Andrade Viana G, Borges Machado C, Fortunato Cardoso dos Santos B, Bueno Alves M, Carolina Acre Nunes Miranda R, et al. Abstract 101: Educational level, emergency medical services activation and hospital arrival in acute stroke. *Stroke*. 2014;45(Suppl 1): A101-A. DOI: https://doi.org/10.1161/str.45.suppl_1.101.
26. Wiyarta E, Fisher M, Kurniawan M, Hidayat R, Gerald I, Khan QA, et al. Global insights on prehospital stroke care: A comprehensive review of challenges and solutions in low- and middle-income countries. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(16). DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13164780>.
27. Baatiema L, Abimbola S, de-Graft Aikins A, Damasceno A, Kengne AP, Sarfo FS, et al. Towards evidence-based policies to strengthen acute stroke care in low-middle-income countries. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;418:117117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117117>.
28. Hansen KL, Bratholm A, Pradhan M, Mikkelsen S, Milling L. Physicians’ experiences and perceived challenges working in an emergency setting in Bharatpur, Nepal: A qualitative study. *International Journal of Emergency Medicine*. 2022;15(1):61. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12245-022-00466-w>.

29. Donkor ES, Owolabi MO, Bampoh P, Aspelund T, Gudnason V. Community awareness of stroke in Accra, Ghana. *BMC Public Health*. 2014;14:196. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-196>.
30. Jiang Y, Zhao Q, Guan J, Wang Y, Chen J, Li Y. Analyzing prehospital delays in recurrent acute ischemic stroke: Insights from interpretable machine learning. *Patient Education and Counseling*. 2024;123:108228. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2024.108228>.
31. Dombrowski SU, Mackintosh JE, Sniehotta FF, Araujo-Soares V, Rodgers H, Thomson RG, et al. The impact of the UK 'Act FAST' stroke awareness campaign: content analysis of patients, witness and primary care clinicians' perceptions. *BMC Public Health*. 2013;13:915. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-915>.
32. Bray JE, Mosley I, Bailey M, Barger B, Bladin C. Stroke public awareness campaigns have increased ambulance dispatches for stroke in Melbourne, Australia. *Stroke*. 2011;42(8):2154–2157. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.612036>.
33. Lecouturier J, Rodgers H, Murtagh MJ, White M, Ford GA, Thomson RG. Systematic review of mass media interventions designed to improve public recognition of stroke symptoms, emergency response and early treatment. *BMC Public Health*. 2010;10:784. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-784>.
34. Fogle CC, Oser CS, Troutman TP, McNamara M, Williamson AP, Keller M, et al. Public education strategies to increase awareness of stroke warning signs and the need to call 911. *Journal of Public Health Management and Practice*. 2008;14(3):e17–e22. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.PHH.0000316496.78282.47>.
35. Bat-Erdene BO, Saver JL. Automatic acute stroke symptom detection and emergency medical systems alerting by mobile health technologies: A review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(7):105826. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105826>.
36. Muangprathub J, Sriwichian A, Wanichsombat A, Kajornkasirat S, Nillaor P, Boonjing V. A novel elderly tracking system using machine learning to classify signals from mobile and wearable sensors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(23):12652. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph182312652>.
37. Iazzi A, Rziza M, Oulad Haj Thami R. Fall detection system-based posture-recognition for indoor environments. *Journal of Imaging*. 2021;7(3):42. DOI: <https://doi.org/10.3390/jimaging7030042>.
38. Casas L, Navab N, Demirci S. Patient 3D body pose estimation from pressure imaging. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2019;14(3):517–524. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11548-018-1895-3>.
39. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343(17):1206–1209. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200010263431701>.
40. Brooks SC, Hsu JH, Tang SK, Jeyakumar R, Chan TC. Determining risk for out-of-hospital cardiac arrest by location type in a Canadian urban setting to guide future public access defibrillator placement. *Annals of Emergency Medicine*. 2013;61(5):530–538e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.10.037>.
41. Karch SB, Graff J, Young S, Ho CH. Response times and outcomes for cardiac arrests in Las Vegas casinos. *American Journal of Emergency Medicine*. 1998;16(3):249–253. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0735-6757\(98\)90094-8](https://doi.org/10.1016/s0735-6757(98)90094-8).
42. Auvinet E, Multon F, Saint-Arnaud A, Rousseau J, Meunier J. Fall detection with multiple cameras: An occlusion-resistant method based on 3-D silhouette vertical distribution. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. 2011;15(2):290–300. DOI: <https://doi.org/10.1109/TITB.2010.2087385>.
43. Shu F, Shu J. An eight-camera fall detection system using human fall pattern recognition via machine learning by a low-cost android box. *Scientific Reports*. 2021;11 (1):2471. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81115-9>.
44. Hu S, Cao S, Toosizadeh N, Barton J, Hector MG, Fain MJ. Radar-based fall detection: A survey. *IEEE Robotics & Automation Magazine*. 2024;31(3):170–185. DOI: <https://doi.org/10.1109/MRA.2024.3352851>.
45. Waheed M, Afzal H, Mehmood K. NT-FDS-A noise tolerant fall detection system using deep learning on wearable devices. *Sensors*. 2021;21(6):2006. DOI: <https://doi.org/10.3390/s21062006>.

Информация об авторах

Кирилл Владимирович Анисимов  — кандидат медицинских наук, врач рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского, Москва, Россия; невролог, научный сотрудник института цереброваскулярной патологии и инсульта, Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия.

E-mail: anisimov.org@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4532-4434>

Сергей Сергеевич Галкин — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, институт нейронаук и нейротехнологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: ser.62@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-945X>

Анастасия Вячеславовна Анисимова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, институт нейронаук и нейротехнологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: gssh@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9209-9121>

Николай Анатольевич Шамалов — доктор медицинских наук, профессор, директор института cerebrovascularной патологии и инсульта, Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия.

E-mail: shamalovn@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Information about the authors

Kirill V. Anisimov  — Candidate of Sciences (Medicine), Endovascular Radiologist, I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia; Neurologist, Researcher of the, Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia.

E-mail: anisimov.org@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4532-4434>

Sergey S. Galkin — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Institute of Neuroscience and Neurotechnology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: ser.62@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-945X>

Anastasia V. Anisimova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Institute of Neuroscience and Neurotechnology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: gssh@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9209-9121>

Nikolay A. Shamalov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director of the Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia.

E-mail: shamalovn@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Рукопись получена: 13 января 2025. Одобрена после рецензирования: 20 февраля 2025. Принята к публикации: 20 февраля 2025.

Received: 13 January 2025. Revised: 20 February 2025. Accepted: 20 February 2025.

УДК 616.8-005

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.108>

<https://elibrary.ru/ZSJFLR>



Клинико-патогенетические факторы риска инсульта у пациентов с неуточненным (криптогенным) патогенетическим вариантом ишемического инсульта согласно критериям TOAST

Сергей Сергеевич Галкин^{1,2✉}, Кирилл Владимирович Анисимов^{2,3}, Анастасия Сергеевна Гунченко⁴, Анна Юрьевна Иконникова⁵, Михаил Алексеевич Шапкин⁶, Анастасия Вячеславовна Анисимова^{1,6}, Татьяна Васильевна Наседкина⁵

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского, Москва, Россия

³ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия

⁴ Главное бюро медико-социальной экспертизы по г. Москве, Москва, Россия

⁵ Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия

⁶ Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

✉ ser.62@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Как показывают последние научные исследования, для криптогенного ишемического инсульта (ИИ) характерна гетерогенность этиопатогенетических механизмов, что указывает на актуальность поиска потенциальных факторов риска развития криптогенного ИИ, в т. ч. клинико-генетических.

Цель исследования — исследовать ассоциации генетических маркеров, влияющих на спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов (АТ), клинико-лабораторных показателей у пациентов с неуточненным характером ИИ согласно критериям TOAST для выявления потенциальных клинико-генетических факторов риска и более глубокого понимания патогенетических механизмов заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 196 пациентов с неуточненным патогенетическим вариантом ИИ. Исследованы ассоциации полиморфизмов генов *ITGB3*, *GPIIb*, *TBXA2R*, *ITGA2*, *PLA2G7*, *HMOX1*, *PTGS1*, *PTGS2*, *ADRA2A*, *ABCB1*, *PEAR1* и межгенной области 9p21.3 с клинико-лабораторными параметрами.

Результаты. Носительство генотипа G/G rs1062535 *ITGA2* ассоциировалось с достоверно более низкими показателями спонтанной АТ по сравнению с пациентами с генотипами G/A+A/A. У пациентов с генотипом C/C *PLA2G7* уровень спонтанной АТ (ОП %) являлся значимо ($p = 0,041$) более низким по сравнению с пациентами с генотипами T/C+T/T. У пациентов с генотипом C/C rs4523 *TBXA2R* определялся достоверно ($p < 0,050$) ниже показатель АТ, индуцированной аденозиндифосфатом, по сравнению с пациентами с генотипами C/T+T/T. У пациентов с генотипом C/C rs5918 *ITGB3* достоверно более низкий показатель АТ, индуцированной адреналином, по сравнению с пациентами T/T+T/C. У пациентов с генотипом A/A rs1062535 *ITGA2* уровень АТ, индуцированной ристомидином, достоверно ($p < 0,050$) выше по сравнению с пациентами с генотипами G/G+G/A.

Заключение. Носительство генотипов G/A+A/A *ITGA2*, T/C+T/T *PLA2G7*, C/T+T/T *TBXA2R*, A/A *ITGA2* может быть использовано как потенциальный маркер течения ИИ неуточненного патогенетического варианта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ген, агрегация тромбоцитов, ген *ITGA2*, ген *PLA2G7*, ген *TBXA2R*, ген *ITGA2*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (протокол № 12 от 20 декабря 2017 г.), проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Все пациенты или их представители подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Клинико-патогенетические факторы риска инсульта у пациентов с неуточненным (криптогенным) патогенетическим вариантом ишемического инсульта согласно критериям TOAST / С. С. Галкин, К. В. Анисимов, А. С. Гунченко [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 108–122. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.108>. EDN: <https://elibrary.ru/ZSJFLR>.

Clinical and Genetic Risk Factors in Patients with an Unspecified (Cryptogenic) Pathogenetic Variant According to the TOAST Criteria

Sergei S. Galkin^{1,2✉}, Kirill V. Anisimov^{2,3}, Anastasia S. Gunchenko⁴, Anna Yu. Ikonnikova⁵, Michael A. Shapkin⁶, Anastasia V. Anisimova^{1,6}, Tatiana V. Nasedkina⁵

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³ Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia

⁴ Main Bureau of Medical and Social Expertise in Moscow, Moscow, Russia

⁵ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁶ Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

✉ ser.62@mail.ru

Abstract

Background. Recent studies emphasize the heterogeneity of cryptogenic ischemic stroke (IS), highlighting the importance of identifying clinical and genetic risk factors.

Objective. This study explores the associations between genetic markers affecting spontaneous and induced platelet aggregation (PA) and clinical parameters in patients with unspecified IS according to TOAST criteria, aiming to uncover potential risk factors and understand the disease's pathogenetic mechanisms.

Materials and methods. The study included 196 patients diagnosed with unspecified ischemic stroke. We examined the associations of various gene polymorphisms (*ITGB3*, *GPIIb*, *TBXA2R*, *ITGA2*, *PLA2G7*, *HMOX1*, *PTGS1*, *PTGS2*, *ADRA2A*, *ABCB1*, *PEAR1*) with clinical and laboratory parameters.

Results. The G/G rs1062535 *ITGA2* genotype was linked to significantly lower spontaneous aggregation rates than the G/A+A/A genotypes. Patients with the C/C *PLA2G7* genotype had a significantly lower spontaneous aggregation level (SA %) compared to T/C+T/T genotypes ($p = 0.041$). The C/C genotype rs4523 *TBXA2R* showed a significantly lower ADP-induced PA rate compared to C/T+T/T ($p < 0.050$). Similarly, those with the C/C genotype rs5918 *ITGB3* had significantly lower adrenaline-induced PA rates compared to T/T+T/C. Conversely, patients with the A/A genotype rs1062535 *ITGA2* exhibited significantly higher ristomycin-induced AT rates than G/G+G/A genotypes.

Conclusion. The G/A+A/A *ITGA2*, T/C+T/T *PLA2G7*, C/T+T/T *TBXA2R*, and A/A *ITGA2* genotypes may serve as potential markers for the course of unspecified ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke, gene, platelet aggregation, *ITGA2* gene, *PLA2G7* gene, *TBXA2R* gene, *ITGA2* gene

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Compliance with ethical principles. The studies on humans were approved by the Local Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University (protocol No. 12 dated 20 December 2017) and were con-

ducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki. All patients or their representatives signed voluntary informed consent to participate in the study.

For citation: Galkin SS, Anisimov KV, Gunchenko AS, Ikonnikova AY, Shapkin MA, Anisimova AV, et al. Clinical and genetic risk factors in patients with an unspecified (cryptogenic) pathogenetic variant according to the TOAST criteria. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):108–122. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.108>. EDN: <https://elibrary.ru/ZSJFLR>.

© Галкин С. С., Анисимов К. В., Гунченко А. С., Иконникова А. Ю., Шапкин М. А., Анисимова А. В., Наседкина Т. В., 2025

© Galkin S. S., Anisimov K. V., Gunchenko A. S., Ikonnikova A. Yu., Shapkin M. A., Anisimova A. V., Nasedkina T. V., 2025

Список сокращений

АДФ — аденозиндифосфат

АТ — агрегация тромбоцитов

ИИ — ишемический инсульт

КИ — криптогенный инсульт

ОП% — оптическая плотность

ЦОГ — циклооксигеназа

GP — гликопротеин (*англ.* Glycoprotein)

K_m — константа Михаэлиса — Ментен

Lp-PLA2 — липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (*англ.* Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, Lp-PLA2)

MDR1 — белок множественной лекарственной устойчивости 1 белок множественной лекарственной устойчивости 1 (*англ.* Multidrug Resistance Protein 1)

Me — медиана (*англ.* Median)

NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения (*англ.* National Institutes of Health Stroke Scale)

Q_1 & Q_3 — первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles)

SNP — однонуклеотидный полиморфизм (*англ.* Single Nucleotide Polymorphism)

TOAST — исследование ORG 10172 по лечению острого инсульта (*англ.* Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment)

V_{max} — максимальная скорость

Введение

Рутинная диагностика при ишемическом инсульте (ИИ) не всегда позволяет установить причину [1] острого нарушения мозгового кровообращения. Такие случаи по классификации TOAST¹ выделяют в отдельную группу инсультов с неустановленной этиологией (*англ.* Stroke of Undetermined Etiology), частота которых составляет 20–40%. В литературе также встречается другое название этого варианта инсульта — криптогенный инсульт (КИ). Диагноз КИ, как правило, базируется на исключении хорошо известных причин острого нарушения мозгового кровообращения, таких как атеросклероз, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия. В связи со значительной вариабельностью понятия КИ в 2014 г.

¹ TOAST — исследование ORG 10172 по лечению острого инсульта (*англ.* Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment).

введен термин «эмболический инсульт с неустановленным источником» (англ. Embolic Stroke of Undetermined Source) [2] и сформулированы более определенные диагностические критерии этого подтипа инсульта: нелакунарный инсульт по данным компьютерной и (или) магнитно-резонансной томографии, отсутствие стеноза инсульт-связанной артерии более чем на 50 %, источников кардиоэмболии высокого риска, других причин инсульта, таких как диссекция артерии, питающей область инфаркта мозга, мигрень, артериит [3]. Среди потенциальных причин и источников церебральной эмболии у пациентов с КИ должны быть рассмотрены сердце, вены нижних конечностей и таза, нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, атеромы дуги аорты, парадоксальная эмболия, неатеросклеротическая васкулопатия, моногенные заболевания, гиперкоагуляционные состояния [4]. Таким образом, для инсульта с неустановленной этиологией или КИ характерна гетерогенность этиопатогенетических механизмов, что обуславливает актуальность исследований этой патологии для совершенствования подходов ко вторичной профилактике такого типа ИИ [5].

В связи с тем, что в качестве одной из основных причин инсультов с неустановленной этиологией рассматривают эмболические события, повышенная реактивность тромбоцитов может рассматриваться как один из факторов риска. В настоящем исследовании мы провели поиск ассоциаций генетических маркеров с лабораторными показателями спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов (АТ) на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой.

Цель исследования — исследовать ассоциации генетических маркеров, влияющих на спонтанную и индуцированную АТ, клинико-лабораторных показателей у пациентов с неуточненным характером ИИ согласно критериям TOAST для выявления потенциальных клинико-генетических факторов риска и более глубокого понимания патогенетических механизмов заболевания.

Материалы и методы

В исследование вошли данные 196 пациентов с ИИ с неуточненным патогенетическим вариантом (криптогенным) согласно критериям TOAST [6], проходивших лечение в региональном сосудистом центре Городской клинической больницы № 1 имени Н. И. Пирогова (Москва).

Критерии включения:

- 1) верифицированный ИИ;
- 2) возраст от 45 лет;
- 3) неуточненный патогенетический вариант ИИ согласно критериям TOAST;
- 4) наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) нейровизуализационные признаки опухоли мозга, артериовенозной мальформации, абсцесса мозга, аневризмы сосудов;
- 2) хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге;
- 3) предшествующие инсульт или тяжелая черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев;
- 4) тяжелые заболевания печени;
- 5) новообразования с повышенным риском кровотечения;
- 6) кардиоэмболический патогенетический вариант ИИ;
- 7) атеромботический патогенетический вариант ИИ;

- 8) неуточненный патогенетический вариант ИИ (две (инструментально подтвержденные) конкурирующие причины);
- 9) операции или инвазивные манипуляции в последние 10 дней;
- 10) данные о кровотечении или острой травме на момент осмотра.

Определение патогенетического подтипа ИИ осуществлено согласно критериям TOAST с учетом результатов инструментального обследования. Оценка тяжести инсульта проводилась по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения (англ. National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [7]. Оценена динамика неврологического дефицита при поступлении и на момент выписки (10 сутки).

Исследование свойств тромбоцитарного гемостаза проведено на агрегометре АЛАТ-2 («Биола», Россия) по стандартной методике по методу Борна и О'Брайена с определением показателей индуцированной АТ, спонтанной АТ (оптической плотности (ОП %)) с индукторами аденозиндифосфата (АДФ), адреналином, ристомидином и арахидоновой кислотой (на 3 сутки приема «Аспирин» в дозе 125 мг).

В этом исследовании для определения носительства полиморфизмов генов использована технология гидрогелевых биочипов [8, 9], которая разработана в Институте молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН) (рис.). Выбрано восемнадцать генетических маркеров в двенадцати генах (*ITGB3* [10], *GPIIb* [10], *TBXA2R* [11], *ITGA2* [12], *PLA2G7* [13], *HMOX1* [14], *PTGS1* [15], *PTGS2* [15], *ADRA2A* [16], *ABCB1* [17], *PEAR1* [18]) и один в межгенной области (9p21.3) [8] (табл. 1), т. к. полиморфизмы этих генов, по литературным данным, ассоциированы с показателями индуцированной АТ и тяжестью течения ИИ (табл. 1).

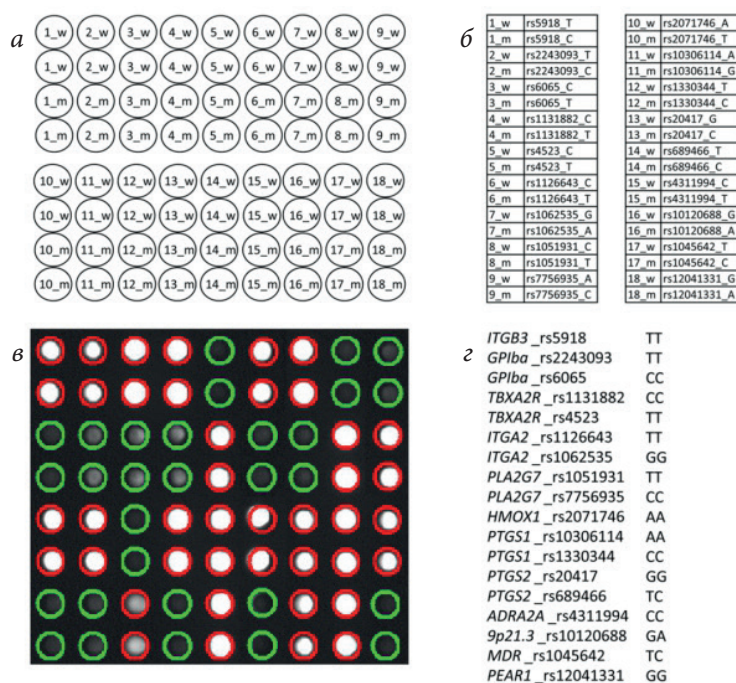


Рис. Схема гидрогелевого биологического микрочипа для анализа генетических маркеров, использованного в исследовании:

- а — схема биочипа; б — обозначения олигонуклеотидных зондов в ячейках биочипа;
в — пример анализа; г — определяемые генотипы

Таблица 1

Генетические маркеры

ID	Ген	rsID	Белковый продукт гена
as1	<i>ITGB3</i>	rs5918	GPIIIa, β -субъединица
as2	<i>GPIIb</i>	rs2243093	GPIIb, α -субъединица
as3	<i>GPIIb</i>	rs6065	GPIIb, α -субъединица
as4	<i>TBXA2R</i>	rs1131882	Рецептор тромбоспандина A2
as5	<i>TBXA2R</i>	rs4523	Рецептор тромбоспандина A2
as7	<i>ITGA2</i>	rs1126643	GPIIb/IIIa-интегрин 2
as8	<i>PLA2G7</i>	rs1051931	Lp-PLA2
as10	<i>HMOX1</i>	rs2071746	Гемоксигеназа 1
as11	<i>PTGS1</i>	rs10306114	ЦОГ-1
as12	<i>PTGS1</i>	rs1330344	ЦОГ-1
as13	<i>PTGS2</i>	rs20417	ЦОГ-2
as14	<i>PTGS2</i>	rs689466	ЦОГ-2
as15	<i>ADRA2A</i>	rs4311994	α -2 А-адренорецептор
as16	<i>9p21.3</i>	rs10120688	Интергенный район
as17	<i>ABCB1</i>	rs1045642	GP-P (MDR1)
as18	<i>PEAR1</i>	rs12041331	Эндотелиальный рецептор АТ 1

Примечания: GP — гликопротеин (англ. Glycoprotein); Lp-PLA2 — липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (англ. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2); ЦОГ — циклооксигеназа; MDR1 — белок множественной лекарственной устойчивости 1 (англ. Multidrug Resistance Protein 1).

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием Statistica 10, Microsoft Excel. Для полученных данных доказывалась нормальность распределения количественных переменных. При непараметрическом распределении количественных данных рассчитывались медиана (англ. Median, Me), первый и третий квартили (англ. First and Third Quartiles, Q_1 & Q_3) — Me [Q_1 ; Q_3]. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,050$.

Онлайн-сервис SNPstats использован для оценки ассоциации генотипов с показателями, отражающими агрегационные функции тромбоцитов (с поправкой на клинические переменные). SNPstats — это онлайн-сервис, предназначенный для статистического анализа однонуклеотидных полиморфизмов (англ. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) в генетических исследованиях. Он предоставляет инструменты для оценки ассоциаций между генетическими вариациями и фенотипическими признаками. Сервис поддерживает различные генетические модели, такие как доминантная, рецессивная, кодоминантная, овердоминантная и корецессивная, что позволяет исследователям гибко подходить к анализу данных. SNPstats также предлагает функции для расчета частот аллелей, генотипов и оценки значимости результатов, что делает его удобным инструментом для генетических и эпидемиологических исследований. В изучении генетических ассоциаций с использованием сервиса SNPstats применяются различные генетические модели для анализа влияния полиморфизмов на фенотипические проявления. Доминантная модель предполагает, что наличие хотя бы одной аллели оказывает эффект, аналогичный наличию двух аллелей. В ре-

цессивной модели эффект проявляется только при наличии двух аллелей. Кодоминантная модель учитывает влияние каждой аллели отдельно, позволяя оценить их индивидуальное воздействие. Коррецессивная модель рассматривает ситуации, когда обе аллели должны присутствовать для проявления эффекта. Овердоминантная модель предполагает, что гетерозиготы имеют преимущество в сравнении с гомозиготами. Эти модели позволяют точнее определить, как генетические вариации влияют на изучаемые признаки.

После проведения генотипирования пациентов с неуточненным патогенетическим вариантом ИИ созданы подгруппы согласно носительствам одинаковых полиморфизмов изучаемых генов.

Результаты

С помощью технологии гидрогелевых биочипов генотипировано 196 пациентов с неуточненным ИИ согласно критериям TOAST. Далее проанализированы ассоциации носительства полиморфизма генов системы гемостаза (18 SNP в генах *ITGB3*, *GPIIb*, *TBXA2R*, *ITGA2*, *PLA2G7*, *HMOX1*, *PTGS1*, *PTGS2*, *ADRA2A*, *ABCB1*, *PEAR1* и межгенной области *9p21.3*) с клинико-лабораторными показателями (включая параметры тромбоцитарного гемостаза). Затем проведено сравнение показателей индуцированной АТ у пациентов с носительством выявленных генотипов исследуемых генов.

Носительство генотипа G/G rs1062535 гена *ITGA2* ассоциировалось с достоверно более низкими показателями спонтанной АТ (ОП %) по сравнению с пациентами с генотипами G/A+A/A — 1,73 [0,53; 2,29] и 2,75 [0,49; 3,21] соответственно ($p = 0,039$) (табл. 2).

Таблица 2

Ассоциации полиморфизмов гена *ITGA2* (rs1062535) с показателями спонтанной АТ

Модель	Генотип	<i>n</i>	Спонтанная АТ (ОП %) (Ме [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Кодоминантная	G/G	70	1,73 [0,53; 2,30]	0,051
	G/A	100	2,56 [0,48; 2,29]	
	A/A	26	3,46 [0,80; 5,84]	
Доминантная	G/G	70	1,73 [0,53; 2,29]	0,0039
	G/A+A/A	126	2,75 [0,49; 3,21]	
Рецессивная	G/G+G/A	170	2,22 [0,47; 2,32]	0,067
	A/A	26	3,46 [0,80; 5,84]	
Овердоминантная	G/G+A/A	96	2,22 [0,47; 2,32]	0,470
	G/A	100	2,56 [0,48; 2,29]	

Другим генетическим маркером, оказывающим влияние на спонтанную АТ, является полиморфизм rs1051931 с.1136T>C (Val379Ala) в гене *PLA2G7* (липопротеин-ассоциированная фосфоорилаза А2). У пациентов с генотипом С/С уровень спонтанной АТ (ОП %) являлся значимо более низким по сравнению с пациентами с генотипами Т/С+Т/Т — 2,06 [0,49; 2,34] и 3,05 [0,68; 3,13] соответственно ($p = 0,041$) (доминантная модель) (табл. 3).

Таблица 3

Ассоциации полиморфизмов гена *PLA2G7* (rs1051931) с показателями спонтанной АТ

Модель	Генотип	<i>n</i>	Спонтанная АТ (ОП %) (Ме [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Кодоминантная	С/С	132	2,06 [0,49; 2,34]	0,086
	Т/С	59	3,16 [0,76; 3,23]	
	Т/Т	5	1,71 [0,60; 2,98]	

Окончание табл. 3

Модель	Генотип	<i>n</i>	Спонтанная АТ (ОП %) (Ме [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Доминантная	C/C	132	2,06 [0,49; 2,34]	0,041
	T/C+T/T	64	3,05 [0,68; 3,13]	
Рецессивная	C/C+T/C	191	2,40 [0,51; 2,44]	0,021
	T/T	5	1,71 [0,60; 2,98]	
Овердоминантная	C/C+T/T	137	2,05 [0,49; 2,35]	0,760
	T/C	59	3,16 [0,76; 3,23]	

У пациентов с генотипом C/C rs4523 гена *TBXA2R* уровень АДФ-индуцированной АТ (ОП %) достоверно ниже по сравнению с пациентами с генотипами C/T+T/T — 37,73 [18,77; 53,32] и 44,42 [14,54; 48,86] соответственно ($p = 0,035$) (доминантная модель). Таким образом, аллель Т является фактором риска развития резистентности к «Аспирину». Полиморфизм rs4523 представляет собой замену цитозина на тимин с.924 C>T ($p.\text{Tyr308=}$) (табл. 4).

Таблица 4

Ассоциации полиморфизмов гена *TBXA2R* (rs4523) с показателями АДФ-индуцированной АТ

Модель	Генотип	<i>n</i>	АДФ-индуцированная АТ (ОП %) (Ме [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Кодоминантная	C/C	80	37,73 [18,77; 53,32]	0,100
	C/T	84	44,91 [29,43; 61,67]	
	T/T	32	43,14 [27,42; 59,10]	
Доминантная	C/C	80	37,73 [18,77; 53,32]	0,035
	C/T+T/T	116	44,42 [14,54; 48,86]	
Рецессивная	C/C+C/T	164	24,67 [15,55; 51,65]	0,610
	T/T	32	43,14 [27,42; 59,10]	
Овердоминантная	C/C+T/T	112	25,60 [12,54; 42,93]	0,086
	C/T	84	44,91 [29,43; 61,67]	

У пациентов с генотипом C/C rs5918 гена *ITGB3* выявлен достоверно более низкий показатель адреналин-индуцированной АТ (ОП %) по сравнению с пациентами с генотипами T/T+T/C — 24,51 [11,32; 39,18] и 39,83 [26,62; 48,54] соответственно ($p = 0,019$) (табл. 5).

Таблица 5

Ассоциации полиморфизмов гена *ITGB3* (rs5918) с показателями адреналин-индуцированной АТ

Модель	Генотип	<i>n</i>	Адреналин-индуцированная АТ (ОП %) (Ме [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Кодоминантная	T/T	130	38,71 [13,54; 50,21]	0,026
	T/C	57	42,39 [23,48; 55,65]	
	C/C	8	24,51 [11,32; 39,18]	
Доминантная	T/T	130	38,71 [13,54; 50,21]	0,560
	T/C+C/C	65	40,19 [24,91; 57,32]	
Рецессивная	T/T+T/C	187	39,83 [26,62; 48,54]	0,019
	C/C	8	24,51 [11,32; 39,18]	
Овердоминантная	T/T+C/C	138	37,88 [28,53; 45,38]	0,100
	T/C	57	42,39 [23,48; 55,65]	

У пациентов с генотипом A/A rs1062535 гена *ITGA2* показатель уровня ристомидин-индуцированной АТ достоверно выше по сравнению с пациентами с генотипами G/G+G/A — 70,25 [62,21; 84,49] и 57,14 [45,49; 74,62] соответственно ($p = 0,0025$) (рецессивная модель). Такие же результаты в нашем исследовании при анализе ассоциации этого маркера со спонтанной АТ (табл. 6).

Таблица 6

Ассоциации полиморфизмов гена *ITGA2* (rs1062535) с показателями ристомидин-индуцированной АТ

Модель	Генотип	<i>n</i>	Ристомидин-индуцированная АТ (ОП%) (Me [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Кодоминантная	G/G	70	60,57 [43,34; 70,45]	0,0029
	G/A	99	54,72 [37,53; 69,75]	
	A/A	26	70,25 [62,21; 84,49]	
Доминантная	G/G	70	60,57 [43,34; 70,45]	0,530
	G/A+A/A	125	57,95 [46,89; 68,95]	
Рецессивная	G/G+G/A	169	57,14 [45,49; 74,62]	0,0025
	A/A	26	70,25 [62,21; 84,49]	
Овердоминантная	G/G+A/A	96	63,19 [54,64; 73,86]	0,008
	G/A	99	54,72 [37,53; 69,75]	

При сравнении показателей NIHSS при поступлении и выписке выявлено, что пациенты с генотипами G/A+A/A гена *ITGA2* (rs1062535) имеют менее выраженную динамику NIHSS по сравнению с пациентами с генотипом G/G — 5,80 [2,50; 7,98] и 7,48 [4,35; 10,28] баллов соответственно ($p = 0,017$) (доминантная модель). Это согласуется с нашими данными по АТ (спонтанной и ристомидин-индуцированной), т. к. пониженная АТ у пациентов — носителей аллели G свидетельствует о большей эффективности терапии и ассоциировано с благоприятным клиническим исходом (табл. 7).

Таблица 7

Ассоциации полиморфизмов гена *ITGA2* (rs1062535) с показателями динамики баллов по шкале NIHSS при поступлении и при выписке

Модель	Генотип	<i>n</i>	Динамика баллов по шкале NIHSS при поступлении и выписке (Me [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Кодоминантная	G/G	60	7,48 [4,35; 10,28]	0,058
	G/A	92	5,76 [2,20; 8,76]	
	A/A	21	5,95 [3,02; 9,68]	
Доминантная	G/G	60	7,48 [4,35; 10,28]	0,0017
	G/A+A/A	113	5,80 [2,50; 7,98]	
Рецессивная	G/G+G/A	152	6,44 [3,20; 9,86]	0,640
	A/A	21	5,95 [3,02; 9,68]	
Овердоминантная	G/G+A/A	81	7,09 [5,03; 10,65]	0,050
	G/A	92	5,76 [2,20; 8,76]	

Обсуждение

Ген *ITGA2*, расположенный на хромосоме 5q23–31, кодирует белок интегрин $\alpha 2$ (известный также как GPIa) — мембранный GP, экспрессирующийся на поверхности разных кле-

ток, в т. ч. тромбоцитов. На мембране тромбоцитов GPIa образует комплекс с GPIIa (*ITGB1*), представляющий собой один из рецепторов коллагена. Комплекс GPIa/IIa (интегрины $\alpha 2b1$) гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов связывается с экспонированным при повреждении эндотелия коллагеном, способствуя стабильной адгезии и активации тромбоцитов [20]. Эти соединения запускают мощные сигнальные каскады, приводящие к тромбозу. Существующие данные свидетельствуют о том, что уровень рецептора $\alpha 2b1$ коррелирует с адгезивной способностью и степенью адгезии тромбоцитов к коллагену в кровотоке [21].

Полиморфизм G873A (rs1062535) в гене *ITGA2* находится в интроне и представляет собой нуклеотидную замену G>A. В работе С. Ли и др. (англ. X. Li et al.; 2023)¹ наблюдалось повышение риска неблагоприятных клинических исходов (повторного инсульта, инфаркта миокарда) у китайских пациентов с аллелью G по сравнению с больными с аллелью A. В других исследованиях это опровергается — указывается отсутствие влияния полиморфизма локуса 873 A на неблагоприятные сердечно-сосудистые или цереброваскулярные инциденты [22]. Также следует иметь в виду возможные межэтнические различия при оценке клинической значимости генетических маркеров.

Тем не менее наши результаты хорошо согласуются с данными PharmGKB², где этот полиморфизм рассматривается в качестве фармакогенетического маркера при назначении антиагрегантной терапии «Аспирином» или клопидогрелом. Считается, что у пациентов с генотипом GG может быть понижен риск остаточной реактивности тромбоцитов при указанном лечении по сравнению с больными с генотипом AG или AA.

Систематический скрининг гена *PLA2G7* выявил изменение основания A на G в позиции 1136 экзона 11, что приводит к замене валина на аланин в остатке 379 [23]. Примечательно, что предковой аллелью в этом положении является основание A, но частота встречаемости мутантного основания G существенно выше и достигает примерно 80 % [24]. Хотя мутация V379A распространена в европейских и африканских популяциях, ее влияние на активность Lp-PLA2 в плазме крови до недавнего времени оставалось неясным. Ранее Х. Касас и др. (англ. J. Casas et al.) [25], а также Х. Граллерт и др. (англ. Grallert et al.) [26] провели 2 крупных метаанализа среди лиц европейского происхождения и обнаружили аддитивное влияние мутации на активность Lp-PLA2 в плазме крови, обусловленное аллелью V379. В 2014 г. Дж. С. Че и др. (англ. J.S. Chae et al.) [27] установили, что аллель V379 ассоциирована с повышенной активностью Lp-PLA2 и у корейцев. Увеличение активности Lp-PLA2 в плазме крови в вышеупомянутых исследованиях может быть обусловлено аллелью V379 дикого типа, хотя и в незначительной степени (<10 %), т. е. умеренное снижение активности Lp-PLA2 в плазме крови может быть обусловлено мутантной аллелью A379. Действительно, недавнее крупномасштабное исследование показало, что активность Lp-PLA2 может быть снижена на 2,7 % для каждого A379 (средняя процентная разница: -2,74 %; 95 % доверительный интервал: от -3,51 до -1,98) [24]. В то же время в нескольких исследованиях сообщалось, что влияния аллели V379 на активность Lp-PLA2 не наблюдается. Ю. Ци и др. (англ. Y. Qi et al.) [28] выявили отсутствие статистически значимого влияния полиморфизма V379A на активность Lp-PLA2 в китайской популяции. Интересно, что 2 исследования продемонстрировали повышенную активность Lp-PLA2 у носителей

¹ Association of *ITGA2* dual site variants with recurrent ischemic events in patients undergoing stenting for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis / Y. Dong, J. Ye, S. Cheng [et al.] // Authorea. 2023. DOI: <https://doi.org/10.22541/au.169408447.76041182/v1>.

² Clinical Annotation for rs1062535 (*ITGA2*); Aspirin; Myocardial Infarction (Level 3 Efficacy) // PharmGKB. URL: <https://clck.ru/3GcHrr> (date of access: 25.02.2025).

аллели A379. В небольшом исследовании описано резкое повышение активности у гомозиготных носителей AA ($28,9 \pm 6,9$ нмоль/мл) по сравнению с гомозиготными носителями VV ($5,6 \pm 2,3$ нмоль/мл) ($p < 0,001$), в то время как в крупном обнаружено лишь умеренное повышение активности [29, 30]. Однако функциональные исследования показали, что Val379 снижает сродство к субстрату (более высокая константа Михаэлиса — Ментен, K_m) и увеличивает максимальную скорость (V_{max}) in vitro [29]. Следовательно, влияние мутации V379A на активность Lp-PLA2 в плазме крови до сих пор остается спорным.

В других работах показано, что пациенты с полиморфизмом TBXA2R-924TT имели более высокие уровни АТ и метаболита 11-DH-TXB в моче, что позволило рассматривать аллель Т как предиктор высокого риска развития резистентности к «Аспирину» [31]. Синонимичная мутация 924TT не влияет непосредственно на функцию рецептора, но может влиять на стабилизацию матричной рибонуклеиновой кислоты и эффективность трансляции или, возможно, существует неравновесие по сцеплению с мутацией, связанной с функцией, соседствующей с этим SNP.

Ген *ITGB3* кодирует белок интегрин $\beta 3$ — мембранный гликопротеин, известный как тромбоцитарный GPIIb (англ. Platelet GPIIb). На мембране тромбоцитов GPIIb образует комплекс с GPIIb, представляющий собой тромбоцитарный рецептор фибриногена, а также фактора фон Виллебранда и фибронектина. При повреждении стенки сосуда тромбоциты благодаря присутствию на мембране этого рецептора взаимодействуют с фибриногеном плазмы крови, в результате чего происходит их агрегация и формируется тромб. Участок дезоксирибонуклеиновой кислоты гена *ITGB3*, в котором тимин замещается на цитозин в положении 1596 обозначается как генетический маркер с.176T>C (p.Leu59Pro). Аллель С широко распространена в европейской популяции и встречается у 13 % населения. В результате меняются биохимические свойства белка GPIIb, где происходит замещение аминокислоты лейцина на пролин в позиции 59 (Leu59Pro). Рецептор IIb/IIIa играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Тромбоциты носителей аллели С имеют повышенную склонность к агрегации, что может являться причиной увеличения риска тромбообразования, приводящего к сердечно-сосудистой патологии (инфаркту миокарда), тромбоэмболии и раннему прерыванию беременности вследствие тромботического поражения плаценты. Показано увеличение частоты аллели С в группе пациентов, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 60 лет, в 2 раза по сравнению с контрольной. При изучении полиморфизма гена *ITGB3* в группе здоровых мужчин, некурящих студентов-медиков в возрасте 21–24 лет, обнаружено, что аллель С ассоциирована с повышенной выработкой тромбина и нарушением антитромботического действия «Аспирина» на месте микрососудистых травм [32]. У пациентов с генотипом Т/С и С/С эффективность применения в качестве антиагрегантов такого препарата, как «Аспирин», снижена.

Исследование агрегации с адреналином используется в рамках комплексной диагностики функционирования тромбоцитов у пациентов с выраженными кровотечениями или склонностью к тромбообразованию. На мембране тромбоцитов находятся $\alpha 2$ -адренергические рецепторы, через которые адреналин снижает содержание циклического аденозинмонофосфата внутри клетки и повышает проницаемость клеточных мембран для кальция, что приводит к активации тромбоцитов.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании выявлены ассоциации носительства генотипов с показателями индуцированной и спонтанной АТ, а также динамики неврологического де-

фицита (по шкале NIHSS) у пациентов с неуточненным характером ИИ согласно критериям TOAST. К ним относятся генотипы G/A+A/A гена *ITGA2*, T/C+T/T гена *PLA2G7*, C/T+T/T гена *TBXA2R*, A/A гена *ITGA2*.

Эти показатели могут быть использованы как потенциальные маркеры течения ИИ неуточненного патогенетического варианта согласно критериям TOAST.

Список источников | References

1. Ramazanov GR, Magomedov TA, Khamidova LT, Rybal'ko NV, Petrikov SS, Shamalov NA. Etiology of cryptogenic stroke. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2019;8(3):302–314. DOI: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-3-302-314>.
2. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: A systematic review and clinical update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872. DOI: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.016414>.
3. Vinogradov OI, Yablonskiy MA, Kuznetsov AN. Embolic stroke of undetermined source. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12–2):42–48. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012242>.
4. Diener HC, Easton JD, Hart RG, Kasner S, Kamel H, Ntaios G. Review and update of the concept of embolic stroke of undetermined source. *Nature Reviews Neurology*. 2022;18(8):455–465. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00663-4>.
5. Diener HC, Bernstein R, Hart R. Secondary stroke prevention in cryptogenic stroke and embolic stroke of undetermined source (ESUS). *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017;17(9):64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0775-5>.
6. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>.
7. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864–870. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>.
8. Gschwendtner A, Bevan S, Cole JW, Plourde A, Matarin M, Ross-Adams H, et al. Sequence variants on chromosome 9p21.3 confer risk for atherosclerotic stroke. *Annals of Neurology*. 2009;65(5):531–539. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.21590>.
9. Gryadunov DA, Zimenko DV, Mikhailovich VM, Nasedkina TV, Dement'eva EI, Rubina AY, et al. Technology of hydrogel biochips and its application in medical laboratory diagnostics. *Medical Alphabet*. 2012;1(2):58–59. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OYPVWX>
10. Bentley P, Peck G, Smeeth L, Whittaker J, Sharma P. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: Comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants. *PLoS One*. 2010;5(2): e9136. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009136>.
11. Liang X, Zhou Y, Li S. Association of *TBXA2R*, *P2Y12* and *ADD1* genes polymorphisms with ischemic stroke susceptibility: A metaanalysis. *Clinical and Investigative Medicine*. 2020;43(3): E33–E43. DOI: <https://doi.org/10.25011/cim.v43i3.34597>.
12. Meschia JF, Nalls M, Matarin M, Brott TG, Brown RD Jr, Hardy J, et al. Siblings with ischemic stroke study investigators. Siblings with ischemic stroke study: Results of a genome-wide scan for stroke loci. *Stroke*. 2011;42(10):2726–2732. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.620484>.
13. Liu X, Zhu RX, Tian YL, Li Q, Li L, Deng SM, et al. Association of *PLA2G7* gene polymorphisms with ischemic stroke in northern Chinese Han population. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(6):404–408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.01.010>.
14. Batra N, De Souza C, Batra J, Raetz AG, Yu AM. The *HMOX1* pathway as a promising target for the treatment and prevention of SARS-CoV-2 of 2019 (COVID-19). *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6412. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176412>.
15. Cai H, Cai B, Sun L, Zhang H, Zhou S, Cao L, et al. Association between *PTGS1* polymorphisms and functional outcomes in Chinese patients with stroke during aspirin therapy: Interaction with smoking. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;376:211–215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.014>.
16. Oh SH, Min KT, Jeon YJ, Kim MH, Kim OJ, Shin BS, et al. Association between common genetic variants of $\alpha 2A$ -, $\alpha 2B$ -, and $\alpha 2C$ -adrenergic receptors and ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013;115(1):26–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.04.002>.
17. Kim YO, Kim DY, Yun DH, Lee SW. Association between *ABCB1* polymorphisms and ischemic stroke in Korean population. *Experimental Neurobiology*. 2012;21(4):164–171. DOI: <https://doi.org/10.5607/en.2012.21.4.164>.

18. Li Z, Jiang H, Ding Y, Zhang D, Zhang X, Xue J, et al. Platelet endothelial aggregation receptor 1 polymorphism is associated with functional outcome in small-artery occlusion stroke patients treated with aspirin. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:664012. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.664012>.
19. Gryadunov DA, Shaskol'skiy BL, Nasedkina TV, Rubina AY, Zasedatelev AS. Technology of hydrogel biochips of IMB RAS: 30 years later. *Acta Naturae*. 2018;10(4):4–18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-4-4-18>.
20. Jackson SP. Arterial thrombosis — insidious, unpredictable and deadly. *Nature Medicine*. 2011;17:1423–1436. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.2515>.
21. Kunicki TJ, Orzechowski R, Annis D, Honda Y. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets. *Blood*. 1993;82(9):2693–2703. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V82.9.2693.2693>.
22. Liu H, Wang Y, Zheng J, Li G, Chen T, Lei J, et al. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2017;12(1):46–70. DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493016672085>.
23. Bell R, Collier DA, Rice SQ, Roberts GW, MacPhee CH, Kerwin RW, et al. Systematic screening of the LDL-PLA2 gene for polymorphic variants and case-control analysis in schizophrenia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1997;241(3):630–635. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7741>.
24. Gregson JM, Freitag DF, Surendran P, Stitzel NO, Chowdhury R, Burgess S, et al. Genetic invalidation of Lp-PLA2 as a therapeutic target: Large-scale study of five functional Lp-PLA2-lowering alleles. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(5):492–504. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487316682186>.
25. Casas JP, Ninio E, Panayiotou A, Palmen J, Cooper JA, Ricketts SL, et al. PLA2G7 genotype, lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and coronary heart disease risk in 10,494 cases and 15,624 controls of European ancestry. *Circulation*. 2010;121(21):2284–2293. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.923383>.
26. Grallert H, Dupuis J, Bis JC, Dehghan A, Barbalic M, Baumert J, et al. Eight genetic loci associated with variation in lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity and coronary heart disease: Meta-analysis of genome-wide association studies from five community-based studies. *European Heart Journal*. 2012;33(2):238–251. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr372>.
27. Chae JS, Kwak JH, Kim M, Shin KH, Lee SH, Jeong TS, et al. Effects of A379V variant of the Lp-PLA2 gene on Lp-PLA2 activity and markers of oxidative stress and endothelial function in Koreans. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2014;38(4):477–484. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1074-5>.
28. Qi Y, Zhao D, Jia Z, Wang W, Wang M, Sun J, et al. A previously unreported impact of a PLA2G7 gene polymorphism on the plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and mass. *Scientific Reports*. 2016;6:37465. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep37465>.
29. Yeo A, Li L, Warren L, Aponte J, Fraser D, King K, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of baseline risk factors, pharmacodynamic, efficacy and tolerability endpoints from two large global cardiovascular outcomes trials for darapladib. *PLoS One*. 2017;12(7): e0182115. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182115>.
30. Liu PY, Li YH, Wu HL, Chao TH, Tsai LM, Lin LJ, et al. Platelet-activating factor-acetylhydrolase A379V (exon 11) gene polymorphism is an independent and functional risk factor for premature myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(5):1023–1028. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01895.x>.
31. Wang Z, Gao F, Men J, Yang J, Modi P, Wei M. Polymorphisms and high on-aspirin platelet reactivity after off-pump coronary artery bypass grafting. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2013;47(4):194–199. DOI: <https://doi.org/10.3109/14017431.2013.800640>.
32. Undas A, Brummel K, Musial J, Mann KG, Szczeklik PL. PI (A2) polymorphism of beta (3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation*. 2001;27;104(22):2666–2672. DOI: <https://doi.org/10.1161/hc4701.099787>.

Информация об авторах

Сергей Сергеевич Галкин  — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, институт нейронаук и нейротехнологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; невролог отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского, Москва, Россия.

E-mail: ser.62@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-945X>

Кирилл Владимирович Анисимов — кандидат медицинских наук, врач рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского, Москва, Россия;

невролог, научный сотрудник института цереброваскулярной патологии и инсульта, Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия.

E-mail: anisimov.org@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4532-4434>

Анастасия Сергеевна Гунченко — кандидат медицинских наук, невролог, Главное бюро медико-социальной экспертизы по г. Москве, Москва, Россия.

E-mail: dr.nevrolog@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3322-9357>

Анна Юрьевна Иконникова — кандидат медицинских наук, ведущий инженер лаборатории биологических микрочипов, Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия.

E-mail: anyuik@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8434-5916>

Михаил Алексеевич Шапкин — анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, региональный сосудистый центр, Городская клиническая больница № 1 имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: Mihailshapkin6230@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6570-7786>

Анастасия Вячеславовна Анисимова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, институт нейронаук и нейротехнологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия; невролог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, региональный сосудистый центр, Городская клиническая больница № 1 имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: gssh@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9209-9121>

Татьяна Васильевна Наседкина — доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов, Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия.

E-mail: tanased06@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

Information about the authors

Sergei S. Galkin  — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Institute of Neuroscience and Neurotechnology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Neurologist of the Department for Patients with Acute Cerebrovascular Accident, I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

E-mail: ser.62@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-945X>

Kirill V. Anisimov — Candidate of Sciences (Medicine), Endovascular Radiologist, I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia; Neurologist, Researcher of the Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia.

E-mail: anisimov.org@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4532-4434>

Anastasia S. Gunchenko — Candidate of Sciences (Medicine), Neurologist, Main Bureau of Medical and Social Expertise in Moscow, Moscow, Russia.

E-mail: dr.nevrolog@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3322-9357>

Anna Yu. Ikonnikova — Candidate of Sciences (Medicine), Leading Engineer of the Laboratory of Biological Microarrays, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.

E-mail: anyuik@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8434-5916>

Mikhail A. Shapkin — Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Intensive Care Unit for Patients with Acute Cerebrovascular Accident, Regional Vascular Center, Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia.

E-mail: Mihailshapkin6230@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6570-7786>

Anastasia V. Anisimova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Institute of Neuroscience and Neurotechnology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Neurologist Intensive Care Unit for Patients with Acute Cerebrovascular Accident, Regional Vascular Center, Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia.

E-mail: gssh@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9209-9121>

Tatyana V. Nasedkina — Doctor of Sciences (Biology), Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Biological Microarrays, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.

E-mail: tanased06@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

Рукопись получена: 13 января 2025. Одобрена после рецензирования: 24 февраля 2025. Принята к публикации: 24 февраля 2025.

Received: 13 January 2025. Revised: 24 February 2025. Accepted: 24 February 2025.

УДК 616.33-002.2

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.123><https://elibrary.ru/WHGTMQ>

Роль морфологического исследования в диагностике хронического аутоиммунного гастрита: обзор литературы

Глеб Александрович Мороз^{1,2✉}, Роман Андреевич Труфаненко¹, Лев Моисеевич Гринберг¹, Роман Борисович Бердников¹, Ирина Георгиевна Данилова², Наталья Дмитриевна Сорокина³, Лейла Закировна Абдурагимова¹, Игорь Борисович Хлынов¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

³ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

✉ glebmorozmd@gmail.com

Аннотация

Введение. В развитых странах наблюдается тенденция к снижению распространенности гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, что ведет к увеличению относительной частоты хронического аутоиммунного гастрита в структуре поражений желудка при исследовании биопсийного материала. Наблюдаемые тенденции, а также предполагаемый недостаточный уровень диагностики аутоиммунного гастрита в России делают актуальным обсуждение принципов диагностики этого заболевания.

Цель работы — привести современные данные по критериям морфологической диагностики хронического аутоиммунного гастрита.

Материалы и методы. Поиск данных по проблеме осуществлен в базах научных публикаций PubMed, Web of Science, Scopus, eLibrary.ru. Глубина научного поиска составила 175 лет (1849–2024 гг.).

Результаты и обсуждение. Диагностика аутоиммунного гастрита сводится к эндоскопическому исследованию с забором биоптатов по диагностическому протоколу OLGA и модифицированной Сиднейской системе (антральный отдел, угол и тело желудка). При этом серологические методы (обнаружение специфических антител) не всегда позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз, ввиду существования серонегативного варианта заболевания, что определяет первостепенную роль морфологического исследования. Постепенное разрушение париетальных клеток под действием аутоиммунного процесса приводит к широкому спектру морфологических изменений, которые проходят ряд стадий: от глубокой воспалительной инфильтрации области тела и дна желудка до тяжелой атрофии с различными вариантами метаплазии (прежде всего псевдопилорической). Практикующему патологоанатому важно уметь проводить дифференциальную диагностику аутоиммунного гастрита от *H. pylori*-ассоциированного гастрита, постхеликобактерного атрофического гастрита, особым диагностическим вызовом является сочетание *H. pylori* гастрита с аутоиммунным.

Заключение. Хронический аутоиммунный гастрит является диагнозом, в постановке которого участвуют гастроэнтеролог, эндоскопист, патологоанатом. Определена и обоснована ведущая роль морфологических методов в диагностике хронического аутоиммунного гастрита.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, атрофический гастрит, хронический гастрит, OLGA, RE.GA. IN, морфологическая диагностика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Роль морфологического исследования в диагностике хронического аутоиммунного гастрита: обзор литературы / Г.А. Мороз, Р.А. Труфаненко, Л.М. Гринберг [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 123–141. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.123>. EDN: <https://elibrary.ru/WHGTMQ>.

The Role of Morphological Examination in The Diagnosis of Chronic Autoimmune Gastritis: A Literature Review

Gleb A. Moroz^{1,2✉}, Roman A. Trufanenko¹, Lev M. Grinberg¹, Roman B. Berdnikov¹, Irina G. Danilova², Natalia D. Sorokina³, Leyla Z. Abduragimova¹, Igor B. Khlynov¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

³ Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

✉ glebmorozmd@gmail.com

Abstract

Introduction. In developed countries, there is a trend towards a decrease in the prevalence of H. Pylori associated gastritis, which leads to an increase in the relative frequency of chronic autoimmune gastritis in the structure of gastric lesions in biopsy material. The observed trends, as well as the presumed underdiagnosis of autoimmune gastritis in the Russian Federation make it relevant to discuss the principles of diagnostics of this disease.

Objective. Provide current data on the criteria for morphological diagnosis of chronic autoimmune gastritis.

Materials and methods. Data on the problem were searched in the databases of scientific publications PubMed, Web of Science, Scopus, eLibrary.ru. The depth of the scientific search was 175 years (1849–2024).

Results and discussion. The diagnosis of autoimmune gastritis is reduced to endoscopic examination with biopsy sampling according to the OLGA/Modified Sydney System diagnostic protocol (antral, incisura angularis and body of the stomach). At the same time serological methods (detection of specific antibodies) do not always allow to confirm or refute the diagnosis, due to the existence of seronegative variant of the disease, which determines the primary role of morphological examination. The publication discusses the differential diagnosis of different stages of autoimmune gastritis with other types of chronic gastritis.

Conclusion. Chronic autoimmune gastritis is a diagnosis that involves a gastroenterologist, endoscopist, and pathologist. The leading role of morphological methods in the diagnosis of chronic autoimmune gastritis is determined and substantiated.

Keywords: autoimmune gastritis, atrophic gastritis, chronic gastritis, OLGA, RE.GA.IN, morphological diagnostics

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Moroz GA, Trufanenko RA, Grinberg LM, Berdnikov RB, Danilova IG, Sorokina ND, et al. The role of morphological examination in the diagnosis of chronic autoimmune gastritis: A literature review. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):123–141. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.123>. EDN: <https://elibrary.ru/WHGTMQ>.

© Мороз Г. А., Труфаненко Р. А., Гринберг Л. М., Бердников Р. Б., Данилова И. Г., Сорокина Н. Д., Абдурагимова Л. З., Хлынов И. Б., 2025

© Moroz G. A., Trufanenko R. A., Grinberg L. M., Berdnikov R. B., Danilova I. G., Sorokina N. D., Abduragimova L. Z., Khlynov I. B., 2025

Список сокращений

АПЖ — аденомы пилорических желез

ИГХ — иммуногистохимия

НЭО — нейроэндокринная опухоль

ХАГ — хронический аутоиммунный гастрит

CD — кластер дифференцировки (англ. Cluster of Differentiation)

ЕСЛ-клетки — энтерохромаффиноподобные клетки (англ. Enterochromaffin-Like Cells)

HLA — человеческий лейкоцитарный антиген

MAPS II — европейские рекомендации «Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка» (*англ.* Management of Epithelial Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach)

MUC — муцин (*англ.* Mucin)

OLGA — оперативная оценка гастритов (*англ.* Operative Link for Gastritis Assessment)

OLGIM — рабочая система оценки гастрита, основанная на кишечной метаплазии (*англ.* Operating Link for Gastric Intestinal Metaplasia)

RE.GA.IN. — Реальная инициатива по борьбе с гастритом (*англ.* Real-World Gastritis Initiative)

SPEM — метаплазия, экспрессирующая спазмолитический пептид

TFF-2 — треоиловый фактор 2 (*англ.* Trefoil Factor 2)

Th — Т-хелперы (*англ.* T Helper Cells)

WGA — появление белых сфер (*англ.* White Globe Appearance)

Введение

В последние годы, по данным ряда авторов, в развитых странах наблюдается тенденция к снижению распространенности *H. pylori*-ассоциированного гастрита, при этом также отмечается увеличение удельного веса хронического аутоиммунного гастрита (ХАГ) в структуре встречаемости поражений желудка при исследовании биопсийного материала [1, 2]. Под термином ХАГ в нозологическом плане в настоящее время принято понимать хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание, характеризующееся иммуногенной гибелью париетальных клеток, атрофией желез и различными вариантами метаплазии слизистой оболочки тела и дна желудка [3–5].

Долгое время ХАГ не считался самостоятельной нозологической единицей, а рассматривался в контексте пернициозной анемии: в 1849 г. лондонский врач Т. Эддисон (*англ.* T. Addison) описал «очень примечательную форму анемии»¹, которую детально изучил А. Бирмер (*нем.* A. Biermer) в 1872 г. и назвал пернициозной, т.е. фатальной². Р. Дж. Стриклендом и И. Р. Маккеем (*англ.* R. G. Strickland и I. R. Mackay) [6] произведено разделение хронического гастрита на две основные категории: А (с выявленными антителами) и В (неаутоиммунный, который, как позже выяснилось, имеет бактериальную этиологию). Накопленные данные по этиологии и морфологии гастритов обобщены и представлены в 1990 г. на IX Международном конгрессе гастроэнтерологов в Сиднее, там же сформулирована первая международная классификация гастритов (*англ.* Sydney Classification for Gastritis), которая учитывала этиологию, топографию и морфологию процесса [7]. В 1994 г. группой гастроморфологов в Хьюстоне представлена (опубликована в 1996 г.) новая система классификации хронического гастрита, являющаяся модификацией Сиднейской системы (*англ.* Updated Sydney System for the Classification of Gastritis) [8]. В Сиднейской и Хьюстонской классификациях хронических гастритов термин «хронический атрофический аутоиммунный гастрит» рекомендован в качестве предпочтительного вместо «гастрит типа А» [7, 8]. В 2015 г. на Kyoto Global Consensus Meeting рассмотрена обновленная классификация хронических гастритов и дуоденитов, в которой закреплён термин «аутоиммунный гастрит (ХАГ)» [9].

Зарубежный коллектив авторов во главе с М. Рюгге (*англ.* M. Rugge) периодически выпускает обзоры литературы, которые обобщают актуальные данные по ХАГ [1, 3, 5, 10].

¹ Addison T. Anaemia: Disease of the Supra-Renal Capsules // London Medical Gazette. 1849. No. 43. P. 517–518.

² Biermer A. Uber Eine Form von Progressiver Pernicioser Anamie // Schweiz Aerzte. 1872. No. 2. P. 15–17.

В отечественной литературе нам удалось найти немногочисленные публикации, посвященные различным аспектам диагностики и лечения ХАГ [11–14]. Следует особо отметить две работы [15, 16] авторского коллектива отечественных гастроэнтерологов и патологов при участии академика Российской академии наук В. Т. Ивашкина, в которых авторы впервые в России на серии наблюдений дают подробную морфологическую характеристику как ранних, так и поздних изменений слизистой оболочки желудка при ХАГ. При этом в подавляющем большинстве отечественных публикаций до настоящего времени [15–18] единичные случаи ХАГ описываются как казуистические, что создает ложные, как мы полагаем, представления о редкости этой патологии. В то же время в зарубежных материалах из разных регионов ХАГ описывается и анализируется на больших сериях случаев: 320 в исследовании из Китая [19], 113 из 6000 проанализированных гастробиопсий в работе Университета Джонса Хопкинса (*англ.* Johns Hopkins University) [20], 99 из 2286 биопсийных исследований желудка в обзоре итальянских авторов [21], 211 пациентов в недавней публикации (2023) М. Рюгге [4].

Приблизительные оценки распространенности ХАГ, полученные в исследованиях, проведенных в разных регионах мира, составляют 0,50–4,30 % у взрослых и 0,15 % у детей (среди пациентов, подвергшихся гастроскопии с биопсией) [19, 21–24]. Заболевание преобладает у женщин (соотношение женщин к мужчинам — 2,25 : 1,00), и вероятность его развития увеличивается с возрастом [23]. Целенаправленных исследований распространенности ХАГ в России не проводилось.

Цель публикации — анализ современных литературных данных о критериях морфологической диагностики ХАГ.

Материалы и методы

Поиск данных по проблеме на русском и английском языках осуществлен в базах научных публикаций PubMed, Web of Science, Scopus, eLibrary.ru по ключевым словам: «хронический аутоиммунный гастрит, хронический гастрит, система OLGA, серонегативный аутоиммунный гастрит, атрофический гастрит, метаплазия в желудке» (*англ.* chronic autoimmune gastritis, chronic gastritis, OLGA staging system, sero-negative autoimmune gastritis, atrophic gastritis, gastric metaplasia)¹. Глубина научного поиска составила 175 лет (1849–2024). На момент написания литературного обзора обнаружено более 750 статей по проблеме, из которых отобрано 65 работ. Выбор определялся фундаментальностью, доказательностью и теоретической ценностью исследований в контексте изучения морфологии ХАГ.

Результаты и обсуждение

В основе классических представлений о патогенезе ХАГ лежит иммуногенное разрушение париетальных клеток [22, 23]. Большая роль в этой теории отводится сенситизированным CD4⁺ Th1-и Th17-клеткам², которые в результате презентации им антигенов выделяют ряд цитокинов и стимулируют синтез аутоантител [24]. В свете существования серонегативных вариантов аутоиммунного гастрита (встречаются в 15–21 % случаев [25, 26]) указанная теория дополнена: так, в литературе существуют сообщения о запуске смерти клеток через взаимодействия париетальных клеток слизистой оболочки желудка с Т-клетками [27].

¹ OLGA — оперативная оценка гастритов (*англ.* Operative Link for Gastritis Assessment).

² CD — кластер дифференцировки (*англ.* Cluster of Differentiation). Th — Т-хелперы (*англ.* T Helper Cells).

Детали событий, происходящих на молекулярном уровне и запускающих каскад аутоиммунных реакций, еще предстоит изучить, однако предполагается существенная роль наследственности (наличие аутоиммунного гастрита у родственников 1 степени в 16,5 % случаев [28]). Генетические факторы риска аутоиммунного гастрита плохо изучены, но в ряде работ предполагается наличие ассоциации гаплотипов HLA¹ и аутоиммунного гастрита: исследование, проведенное в Италии в 2010 г. [29] показало, что встречаемость HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*04 у группы людей, страдающих аутоиммунным гастритом выше, чем в среднем по популяции, тогда как финское исследование того же года [30] подтвердило эту зависимость для гаплотипа HLA-DRB1*04, но не для HLA-DRB1*03.

Ввиду существования генетических факторов риска для пациентов с ХАГ характерно наличие ассоциаций с другими аутоиммунными заболеваниями: наиболее достоверно описана корреляция с тиреоидитом Хашимото и сахарным диабетом 1 типа, возможна связь с витилиго, некоторыми вариантами алопеции, ревматоидным артритом, целиакией, миастенией и аутоиммунным гепатитом [31]. Также необходимо отметить, что ХАГ может являться составной частью аутоиммунных полигландулярных синдромов [31].

Следует подчеркнуть, что инфекция *H. pylori* часто сочетается с аутоиммунным гастритом [7] и может быть одним из факторов, провоцирующих иммуногенную гибель париетальных клеток (вторичный аутоиммунный гастрит) посредством молекулярной мимикрии между антигенами *H. pylori* и протонной помпы из-за высокой гомологии, наблюдаемой между β -субъединицей уреазы *H. pylori* и β -субъединицей водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (протонной помпы) [29]. Разумеется, текущий *H. pylori*-ассоциированный гастрит может выступать и в виде сочетанной патологии, сосуществующей с уже имеющимся первичным ХАГ. При этом отмечается, что с клинической точки зрения неважно, было ли запущено развитие ХАГ *H. pylori*-инфекцией или без нее, но сочетание ХАГ с текущей *H. pylori*-инфекцией усиливает развитие атрофии и затрудняет морфологическую диагностику ХАГ [32].

Клиническая картина заболевания

ХАГ не имеет характерной клинической картины, может долгие годы иметь бессимптомное течение, а манифестировать лишь с появлением анемии или ХАГ-ассоциированных опухолей желудка. Согласно последним данным, чаще всего встречаются симптомы желудочной диспепсии, но именно гематологические нарушения намного чаще направляют диагностический поиск в сторону ХАГ [18]. В начале заболевания, вследствие снижения концентрации соляной кислоты, нарушается всасывание нутритивного железа, что ведет к микроцитарной железодефицитной анемии [18], а по мере прогрессирования и истощения запасов кобаламина на первый план выходит пернициозная (В₁₂-дефицитная) анемия, включающая в себя макроцитарную мегалобластную анемию и сочетающуюся с ней неврологическую симптоматику.

Серологическая диагностика

Серологическая диагностика аутоиммунного гастрита строится на выявлении в крови пациента антител к париетальным клеткам (специфичность 90 %, чувствительность 82 %) и внутреннему фактору Касла (высокая специфичность 98,6 %, но низкая чувствительность 60 %) [32].

Долгое время считалось, что выявление в крови пациентов антител к внутреннему фактору Касла и (или) париетальным клеткам является обязательным условием диагно-

¹ HLA — человеческий лейкоцитарный антиген (англ. Human Leukocyte Antigen).

стики ХАГ [33, 34]. Действительно, большинство случаев ХАГ является серопозитивными, однако существуют и серонегативные варианты аутоиммунного гастрита (встречаются в 15–21 % случаев [27, 32]), при которых отсутствуют как антитела к париетальным клеткам, так и внутреннему фактору. Особенно следует отметить исследование Л. Конти и др. (англ. L. Conti et al.; 2020) [27], в котором 109/516 (21 %) пациентов с гистологически верифицированным в двух референс-лабораториях ХАГ и гематологическими признаками В₁₂/железодефицитной анемии не имели специфических антител. Указание на возможность диагностики ХАГ без положительного титра диагностических антител имеется и в последнем консенсусе 2024 г. RE.GA.IN¹, в состав разработчиков которого вошли эксперты в области гастропатологии с пяти континентов [35]. Серонегативный вариант ХАГ, как уже было отмечено, вероятно, связан с иммуногенной смертью клеток путем внешнего апоптоза через взаимодействия париетальных клеток желудка с аутореактивными Т-клетками посредством системы «Fas-рецептор — Fas-лиганд» [36].

Особенно стоит отметить роль так называемой серологической биопсии желудка (GastroPanel (Biohit Oy, Финляндия): пепсиноген-1, пепсиноген-2, гастрин-17, антитела к *H. pylori* [35]). Этот метод диагностики используется для скрининга желудочной атрофии независимо от ее причины (78,6 % положительной прогностической ценности при уровне гастрина в сыворотке более 172 пг/мл) [35, 36]. При этом в настоящий момент серологическая биопсия не способна заменить собой классическую биопсию с последующим гистологическим исследованием, поскольку серологические изменения появляются только при выраженной атрофии слизистой оболочки. Также этот метод не позволяет оценить наличие или отсутствие дисплазии, опухолевого роста, а главное — не отвечает однозначно на вопрос об этиологии гастрита. Тем не менее, по нашему мнению, GastroPanel в сочетании с антителами к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла можно рассматривать как действующий метод диагностики ХАГ у пациентов с невозможностью проведения эндоскопического исследования либо при отсутствии в штате клиники компетентных в вопросах диагностики ХАГ эндоскопистов и морфологов.

Эндоскопические признаки аутоиммунного гастрита

На ранних стадиях эндоскопическая картина ХАГ может не отличаться от нормы и не имеет специфических признаков. На поздней стадии процесса при эндоскопическом исследовании можно обнаружить поля атрофичной слизистой оболочки в теле и на дне желудка в сочетании с псевдопилорической метаплазией [37], что проявляется снижением высоты желудочных складок, истончением и увеличением прозрачности слизистой оболочки, из-за чего становятся видимыми капиллярные сосуды, расположенные в подслизистой основе стенки желудка. В ряде случаев в области тела и дна желудка возможно образование псевдополипов (очагов сохранной кислотообразующей слизистой оболочки на фоне диффузной атрофии) [38].

Другим признаком, ассоциированным с атрофией слизистой оболочки, является появление плотной желто-белой слизи в области дна и верхней части тела желудка, что обычно связано с тяжелой атрофией (встречается у 32,4 % пациентов) [38]. Появление плотной слизи на фоне гипо- и ахлоргидрии может способствовать чрезмерному росту уреазо-положительных бактерий (отличных от *H. pylori*), а следовательно, приводить к ложноположительным результатам дыхательного ¹³С-уреазного теста [38].

Более специфичным для ХАГ эндоскопическим феноменом, обнаруживаемым в 32 % случаев, является так называемое появление белых сфер (англ. White Globe Appearance,

¹ RE.GA.IN. — Реальная инициатива по борьбе с гастритом (англ. Real-World Gastritis Initiative).

WGA) на фоне атрофичной слизистой оболочки тела желудка [39, 40]. WGA в исследованиях определяется как белое поражение шаровидной формы диаметром менее 1 мм, расположенное субэпителиально (заметны вышележащие микрососуды) [39–41]. При гистологическом исследовании образцов, взятых из области WGA, можно обнаружить эозинофильный некротический детрит или слизь с нейтрофилами и эозинофилами в кистозно-расширенной желудочной ямке [39–41]. Значение этого феномена при ХАГ на текущий момент еще предстоит уточнить, однако существует предположение, что WAG связано с более ранним развитием опухолей желудка, поскольку отмечена положительная корреляция с наличием у пациента раннего рака желудка [39–41].

Основной задачей эндоскопического исследования при диагностике ХАГ является правильный забор биоптатов для последующего гистологического исследования. Согласно модифицированной Сиднейской системе и рекомендациям OLGA, необходимо забирать пять образцов слизистой оболочки из следующих стандартных точек: два из антрального отдела желудка на расстоянии 3 см от привратника по большой и малой кривизне, два из области тела желудка по середине большой и малой кривизны (приблизительно в 8 см от кардии) и один слизистой оболочки угла желудка¹ [42]. Необходимо подчеркнуть, что отказ от забора образцов из тела желудка делает дальнейшую морфологическую диагностику ХАГ невозможной, поскольку париетальные клетки располагаются только в теле и на дне желудка. Также заметим, что описанные стандарты предполагают забор образцов из стандартных участков слизистой, а все обнаруженные очаги или поля атрофии, язвы, полипы и другие макроскопические изменения слизистой следует биопсировать дополнительно для повышения диагностической точности исследования [37].

В ранее упомянутых нами работах отечественных патологов [15, 16] авторы исследуют фрагменты слизистой оболочки желудка, взятые у пациентов с положительными результатами серологических тестов на ХАГ. При этом предлагается отступление от стандарта OLGA и взятие двух фрагментов из области антрума и двух из области тела желудка [16]. Такой подход позволяет верифицировать диагноз, но не позволяет дать оценку стадии атрофического гастрита по системе OLGA. Взятие четырех, а не пяти фрагментов для исследования также одобряется экспертами рабочей группы RE.GA.IN [35].

Важно отметить, что помещение биоптатов из разных отделов желудка (антрум и угол, а также тело желудка) в один контейнер затрудняет первичную диагностику ХАГ, т. к. при этом заболевании наблюдается антрализация слизистой оболочки тела желудка. В нашей практике выявлено два случая раннего ХАГ (подтвержденных серологически) с преимущественными гистологическими изменениями в образце слизистой оболочки из области угла желудка (переходный тип слизистой, содержащий париетальные клетки) без существенных изменений слизистой оболочки тела желудка. По нашему мнению, с учетом возможной фокальности процесса на ранней стадии течения заболевания наличие дополнительного фрагмента, содержащего кислотопродуцирующую слизистую (угол желудка), может повысить шанс верификации ХАГ.

Морфологические изменения при ХАГ

Постепенная иммунная смерть париетальных клеток обуславливает широкий спектр морфологических изменений, которые проходят в своем развитии ряд стадий: от глубокой

¹ Кононов А. В., Мозговой С. И., Шиманская А. Г. Прижизненная патолого-анатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10) : клинические рекомендации RPS3.11 (2018). М. : Практическая медицина, 2019. 192 с. EDN: <https://www.elibrary.ru/XSWBFQ>.

воспалительной инфильтрации области тела желудка до тяжелой атрофии с различными вариантами метаплазии¹ [43]. Особенностью, характерной для ХАГ, является ограниченность воспалительного процесса дном и телом желудка, как уже было указано ранее, однако стоит помнить, что при сочетанном *H. pylori*-ассоциированном гастрите воспаление может обнаруживаться и в антральном отделе.

Выделяют три вида метаплазии, встречающихся при ХАГ: псевдопилорическая, кишечная и панкреатическая. При этом чаще всего встречается именно псевдопилорическая метаплазия [44].

В литературе существуют различные трактовки терминов «псевдопилорическая метаплазия» и «пилорическая метаплазия» [45]. Некоторые авторы [46] приравнивают псевдопилорическую метаплазию к понятию SPEM². Различия между пилорической, псевдопилорической метаплазиями и SPEM носят исключительно молекулярный характер и могут быть выявлены с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования. При окрашивании гематоксилином и эозином все три описанные варианта метаплазии представлены концевыми отделами желез, напоминающими железы антрального отдела (со светлой цитоплазмой клеток). Клетки при псевдопилорической метаплазии экспрессируют пепсиноген-1, а при пилорической это не происходит. В очагах SPEM отмечается экспрессия TFF-2³. В одной из работ [47] Я. Вада и др. (англ. Y. Wada et al.) исследовали пилорическую, псевдопилорическую метаплазии и SPEM у пациентов при аутоиммунном гастрите. Авторы показали, что чаще всего наблюдается пилорический вариант метаплазии, а экспрессия TFF-2 (характерная для SPEM) встречается как в железах с пилорическим, так и псевдопилорическим фенотипами. Однако имеет ли диагностическую (практическую) ценность дифференциальная диагностика этих типов метаплазии? Ни в одном из действующих практических руководств и консенсусов мы не нашли указаний на то, что уточнение варианта метаплазии с появлением так называемых светлых желез влияет на тактику ведения пациентов с ХАГ. При этом некоторые исследователи говорят о важности детекции SPEM, предполагая, что ее клеточная линия является предшественником аденокарциномы желудка [48]. Эта точка зрения сегодня подвергается критике, в т. ч. благодаря наличию теоретических [49, 50] и крупного одноцентрового наблюдательного исследований [4], указывающих на редкость развития желудочной аденокарциномы у пациентов с ХАГ несмотря на выраженность различных вариантов метаплазии. Вероятно, аденокарцинома у пациентов с ХАГ связана с сочетанной или ранее перенесенной инфекцией *H. pylori*, а не метапластической атрофией [4, 50]. Исходя из вышеизложенного, мы не считаем важным дифференцировать различные варианты метаплазии с формированием светлых желез в реальной морфологической практике при диагностике аутоиммунного гастрита. В настоящей публикации мы будем использовать термин «псевдопилорическая метаплазия» для обозначения истинно псевдопилорической, пилорической метаплазии и SPEM без привязки к молекулярным (ИГХ) характеристикам, поскольку такой подход используется в большинстве практических морфологических руководств.

Стадийность морфологических изменений при ХАГ подробно описана в конце XX — начале XXI в. и укладывается в три классические стадии: раннюю, развернутую («цвету-

¹ Кононов А. В., Мозговой С. И., Шиманская А. Г. Указ. соч.

² SPEM — метаплазия, экспрессирующая спазмолитический пептид (англ. Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia).

³ TFF-2 — треоиловый фактор 2 (англ. Trefoil Factor 2).

щую») и конечную¹ [51, 52]. Однако в 2023 г. коллектив японских исследователей предложил выделять также ультрараннюю стадию ХАГ [53], что в настоящее время не является общепринятым. Это связано с тем, что морфологические признаки этой стадии сформированы на основании анализа только двух клинико-морфологических случаев. Оба пациента имели экстрагастральную аутоиммунную патологию (аутоиммунный тиреоидит и системную красную волчанку) и классические признаки ранней стадии ХАГ в соседних образцах слизистой оболочки, при этом диагностически значимого титра антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла выявлено не было. Серонегативность не является основанием для исключения диагноза ХАГ, о чем уже было упомянуто в начале настоящего обзора. Разумеется, для закрепления концепции ультраранней стадии аутоиммунного гастрита требуется большее число наблюдений.

В основе понимания морфологических изменений при ультраранней стадии ХАГ лежит концепция трехслойной организации фундальных желез желудка². Первый слой соответствует желудочным ямкам (области перешейка фундальных желез); второй — середине главной части желез (максимальной концентрации оксифильных париетальных клеток); третий — основанию главной части фундальных желез (максимальной концентрации базофильных главных клеток). Для ультраранней стадии ХАГ характерна потеря визуальной цветовой границы между слоями клеток фундальных желез за счет сокращения толщины второго слоя, что связано с иммуногенной гибелью париетальных клеток. При этом в первом слое отмечается фовеолярная гиперплазия, а третий остается интактным. Отмечается также диффузно-очаговая лимфоцитарная инфильтрация в области второго слоя фундальных желез.

На ранней стадии ХАГ в собственной пластинке слизистой оболочки можно наблюдать неравномерную инфильтрацию лимфоцитами (CD4-клетками) и плазмócитами с преимущественной концентрацией воспалительных клеток вокруг кислотопродуцирующих клеток, отсутствием характерного для *H. pylori*-ассоциированного гастрита нисходящего градиента инфильтрата (рис. 1). В работе патологов из Университета Джонса Хопкинса [20] показано, что заметная инфильтрация собственной пластинки слизистой эозинофилами нередко встречается при ранней стадии ХАГ. Иногда в составе инфильтрата встречаются отдельные нейтрофилы [10]. Также на ранних этапах ХАГ наблюдается очаговая деструкция кислотопродуцирующих желез (с интраэпителиальными лимфоцитами), встречаются апоптозные тельца, возможны псевдогипертрофические изменения париетальных клеток, подобные наблюдаемым у пациентов, получающих ингибиторы протонной помпы [10, 15, 42, 43, 54]. В работе отечественных авторов [16] показано, что в ряде случаев (4 из 12 наблюдений) псевдогипертрофия париетальных клеток — это единственный ранний признак ХАГ у пациентов с положительными результатами серологических тестов. Обнаружение фокусов атрофии желез у пациентов с ранним ХАГ, вероятно, связано с тем, что стадии ХАГ могут перекрывать друг друга [10]. Хотя однозначного консенсуса по наличию или отсутствию атрофии при раннем аутоиммунном гастрите нет, некоторые авторы утверждают, что атрофия с псевдопилорической и панкреатической метаплазией обнаруживается уже на ранней стадии процесса³.

¹ Montgomery E. A., Voltaggio L. Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, [2018]. Vol. 1 : Non-neoplastic. 306 p.

² Mills S. R. Histology for Pathologists. 5th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer, [2020]. 1344 p.

³ Greenson J. K. Diagnostic Pathology. Gastrointestinal. Philadelphia : Elsevier, [2020]. 736 p.

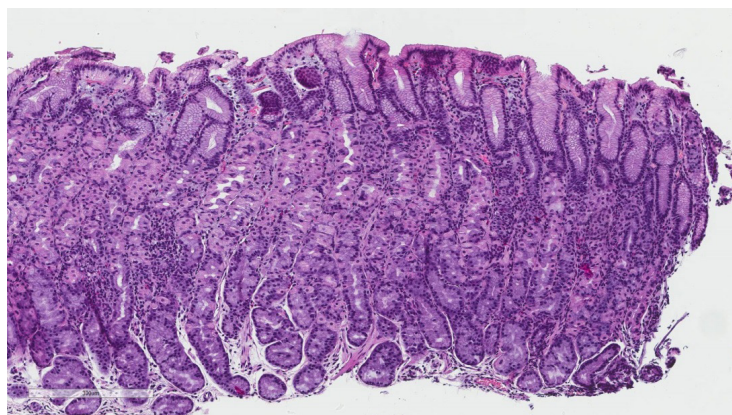


Рис. 1. Морфологические изменения при раннем ХАГ: тело желудка с минимально выраженной, но при этом глубокой, более выраженной в базальных отделах, слизистой лимфоплазмочитарной инфильтрацией (лимфоциты проникают в железы), псевдогипертрофией париетальных клеток (фундальные железы местами расширены). Окрашивание гематоксилином и эозином. $\times 100$. Из личного архива Г. А. Мороза

В развернутой («цветущей») стадии ХАГ глубокая воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки тела желудка усиливается, а атрофия кислотопродуцирующих желез становится ярко выраженной (с заметной псевдопилорической метаплазией желез).

В конечной стадии ХАГ количество кислотопродуцирующих желез уже резко снижено (вплоть до полного отсутствия), появляются очаги кишечной метаплазии (рис. 2, а), реже панкреатической метаплазии. Финальным событием является фиброз собственной пластинки слизистой оболочки и гиперплазия мышечной пластинки слизистой [10, 15, 43], что сопровождается снижением выраженности воспалительной инфильтрации. Из-за неравномерной атрофии слизистой оболочки тела желудка при эндоскопическом исследовании могут выявляться полиповидные участки (псевдополипы), которые представлены сохранной кислотопродуцирующей слизистой [10].

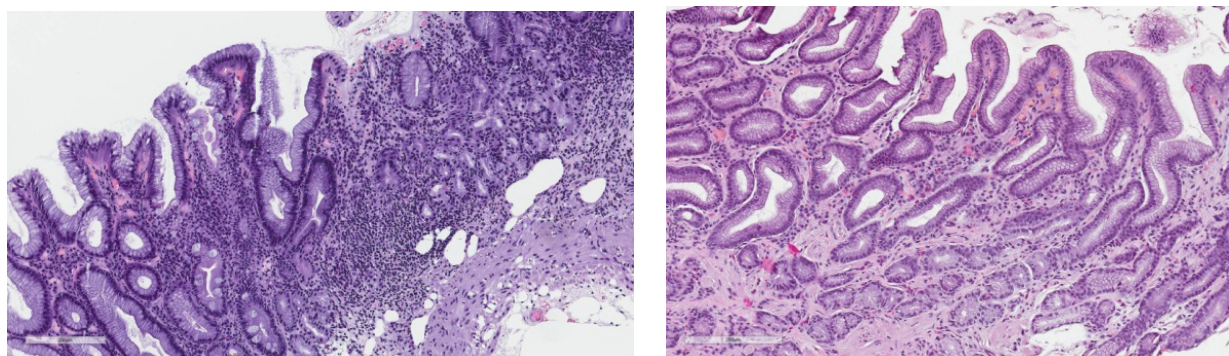
Постепенная утрата париетальных клеток в слизистой оболочке желудка приводит к падению концентрации соляной кислоты и, как следствие, вызывает гипергастринемию, что приводит к пролиферации ECL-клеток¹ тела желудка (гиперплазии)² [55–57], которая в некоторых случаях, уже в конечной стадии ХАГ, может прогрессировать до нейроэндокринной опухоли (НЭО) 1 типа. Рассмотрение морфологии, вариантов и биологического поведения нейроэндокринных поражений желудка не является целью настоящего обзора. Отметим лишь, что рутинное выявление нейроэндокринной гиперплазии при помощи ИГХ у пациентов с аутоиммунным гастритом не показано ввиду отсутствия влияния на принятие клинических решений. Однако ИГХ-исследование может быть полезно в исключительных случаях при диагностике ранней стадии ХАГ (линейная нейроэндокринная гиперплазия ECL-клеток появляется в ранней стадии процесса [58]).

В антральном отделе желудка (рис. 2, б), как правило, наблюдаются признаки химической гастропатии (фовеолярная, фибромускулярная гиперплазии, появление острых эрозий), что, вероятно, связано с забросом желчи из кишечника в желудок в связи с рас-

¹ ECL-клетки — enteroхромаффиноподобные клетки (англ. Enterochromaffin-Like Cells).

² Digestive System Tumours / The WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th ed. Lyon : IARC, 2019. 635 p.

стройством регуляции пилорического сфинктера (в ответ на уменьшение секреции соляной кислоты)¹. В ряде случаев отмечается заметная при рутинном исследовании гиперплазия G-клеток (морфологический субстрат гипергастринемии), но морфологические критерии этого феномена до конца не ясны.



а

б

Рис. 2. Морфологические изменения при ХАГ. Окрашивание гематоксилином и эозином. $\times 100$. Из личного архива Г. А. Мороза:

а — тело желудка с тотальной метапластической атрофией, псевдопилорической и кишечной метаплазией; б — антральный отдел желудка с реактивной (химической) гастропатией

Появляются данные, что ХАГ в педиатрической практике имеет морфологические особенности: так, по данным исследования, в котором ретроспективно исследовался ХАГ у детей за 2011–2019 гг., показано, что атрофия и воспаление в разной степени захватывали не только тело, но и антральный отдел желудка, при этом инфекция *H. pylori* не выявлена [59].

Морфологические аспекты дифференциального диагноза ХАГ

При постановке диагноза ХАГ необходимо комплексно оценивать имеющиеся гистологические, серологические и клинические данные, сопоставлять изменения с эндоскопической картиной. Особенно это актуально на ранней стадии процесса, когда морфологические изменения в биоптатах не отличаются строгой специфичностью. Международный опыт показывает [20, 28, 35, 60], что морфологические признаки ХАГ на поздних стадиях процесса при выполнении диагностического стандарта OLGA и модифицированной Сиднейской системы являются характерными и обычно коррелируют с серологическими данными (за исключением серонегативных вариантов ХАГ). Последнее утверждение подтверждается и нашим морфологическим опытом.

Дифференциальный диагноз между ранней (доатрофической) стадией ХАГ и *H. pylori*-ассоциированным гастритом проводится на основании выявления возбудителя инфекции и характерной морфологической картины *H. pylori*-ассоциированного гастрита: поверхностный характер инфильтрата, в т. ч. с нейтрофилами, и вовлечение в процесс антрального отдела желудка². Обнаружение лимфоидных узелков (фолликулов) не играет роли в дифференциальной диагностике, поскольку встречается при обоих процессах. При проведении дифференциальной диагностики между ХАГ и хроническим неатрофическим неактивным гастритом (пост-*H. pylori*) принимается во внимание характер распределения инфильтрата, а также анамнестические и лабораторные данные.

¹ Montgomery E. A., Voltaggio L. Op. cit. Vol. 1.

² Ibid.

Отдельным диагностическим вызовом является дифференциальный диагноз поздней стадии ХАГ с постхеликобактерным атрофическим гастритом, атрофия и метаплазия (преимущественно кишечная) при котором носят мультифокальный характер (определяется и в антруме, и теле желудка), а воспалительная инфильтрация в теле желудка менее выражена, также имеются обширные поля сохранных фундальных желез в теле желудка [42]. При постхеликобактерном гастрите, как правило, отсутствует ECL-клеточная нейроэндокринная гиперплазия в теле желудка, характерная для ХАГ [54].

В практике гастроморфологов встречаются случаи overlap (сочетанных) гастритов, когда ХАГ сочетается с текущей *H. pylori*-инфекцией или пост-*H. pylori* атрофическим гастритом. Подобные ситуации сложны тем, что атрофия часто носит мультифокальный характер, а текущая *H. pylori*-инфекция может создавать картину активного воспаления, которое не характерно для классического ХАГ. Тем не менее необходимо помнить, что для ХАГ характерны доминирование псевдопилорической метаплазии и наличие ECL-клеточной нейроэндокринной гиперплазии. В этих случаях рекомендуется применение дополнительных лабораторных методов диагностики (серологического исследования на маркеры иммунного повреждения париетальных клеток, ¹³C-уреазного дыхательного теста на *H. pylori* и др.), а также учет анамнестических данных. В подобных случаях нередко помогает знание характерных эндоскопических признаков поздней стадии ХАГ. Эти признаки были описаны ранее в соответствующем разделе настоящего обзора.

Стадирование атрофии при хроническом аутоиммунном гастрите

Для стадирования ХАГ любой этиологии положительно зарекомендовала себя система OLGA [44]. Последняя заключается в том, что в пяти образцах слизистой оболочки желудка, взятых из пяти стандартных точек, оценивается суммарный процент неметапластической и метапластической атрофии и вычисляется общий интегральный показатель атрофии для антрума (включая область угла желудка) и тела желудка, что позволяет установить стадию (0–IV) хронического гастрита. Стадия гастрита применяется для выработки стратегии наблюдения за пациентом, поскольку высокие стадии процесса (III–IV) повышают риск развития рака желудка. Однако при аутоиммунном гастрите обычно наблюдается II стадия гастрита (редко требующая наблюдения) по OLGA, что согласуется с недавними исследованиями [4, 5], показывающими низкие риски развития аденокарциномы у пациентов с ХАГ. Тем не менее стадия по OLGA, на наш взгляд, все еще актуальна для пациентов, которые прежде всего страдают сочетанным гастритом (аутоиммунный и пост-*H. pylori* атрофический гастрит), поскольку у таких больных риск развития рака желудка выше, чем в среднем в популяции (6,3–25,0% [35]), что связано с *H. pylori*-индуцированным онкогенезом. Эксперты MAPS II¹ и RE.GA.IN рекомендуют повторять эндоскопическое исследование с биопсией всем пациентам с аутоиммунным гастритом один раз в 3–5 лет вне зависимости от стадии по OLGA, что нацелено прежде всего на раннее выявление ассоциированных с ХАГ нейроэндокринных опухолей желудка.

Более новая система стадирования гастрита OLGIM² учитывает только атрофию, связанную с кишечной метаплазией, игнорируя неметапластическую атрофию и атрофию, связанную с псевдопилорической метаплазией. Как уже было сказано, кишечная метаплазия не яв-

¹ MAPS II — европейские рекомендации «Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка» (англ. Management of Epithelial Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach).

² OLGIM — рабочая система оценки гастрита, основанная на кишечной метаплазии (англ. Operating Link for Gastric Intestinal Metaplasia).

ляется преобладающим видом метаплазии при ХАГ, следовательно, система OLGIM не может применяться при этом заболевании в связи с недооценкой атрофического процесса [44].

Морфологическая диагностика некоторых полипов желудка при хроническом аутоиммунном гастрите

Аутоиммунный гастрит ассоциирован с ростом гиперпластических полипов тела желудка, НЭО, аденом пилорических желез, наименее характерны конвенциональные (с интестинальным типом дисплазии эпителия) аденомы¹. Также можно встретить атрофические псевдополипы, описанные ранее.

Гиперпластические полипы при ХАГ представлены гиперплазией фовеолярного эпителия с формированием ямочных кист, возможны мелкие фокусы кишечной метаплазии, отмечается воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Несмотря на фундальную локализацию полипа, в структуре полипа обращает на себя внимание отсутствие парietальных клеток (что, очевидно, связано с иммуногенной гибелью этих клеток при ХАГ)².

Согласно общим рекомендациям, все полипы должны биопсироваться отдельно, сверх стандарта OLGA и модифицированной Сиднейской системы. В случаях с нарушением протокола забора материала (биопсия исключительно полипа, без захвата окружающей слизистой) при обнаружении в биоптатах НЭО желудка в своих гистологических заключениях мы обычно указываем на вероятность наличия у пациента ХАГ и необходимости серологического уточнения диагноза, а в ряде случаев и повторной биопсии по стандарту OLGA. Подобный подход связан с фактом низкой встречаемости НЭО в общей популяции (0,4–2,0 %), при этом у пациентов с ХАГ частота встречаемости оценивается в 5,0–8,0 %³. Рассмотрение вопросов морфологической диагностики НЭО при ХАГ не является целью этого обзора и заслуживает отдельного освещения.

На долю 3 % эпителиальных полипов желудка (из выборки исключены полипы фундальных желез) приходятся аденомы пилорических желез (АПЖ)⁴. Указанная опухоль, как правило, растущая на дне и в теле желудка, обычно ассоциирована с атрофическим аутоиммунным гастритом (особенно у женщин), а также с близкой частотой встречается при [61] пост-*H. pylori* гастрите, реже обнаруживается при наследственных полипозах. Описан также рост этой опухоли в антруме и кардии желудка, а также даже экстрагастрально (двенадцатиперстная кишка, вероятно, связано с ростом АПЖ из эктопированной ткани желудка) вне связи с ХАГ [62]. Наибольший размер АПЖ в среднем составляет 2 см (варьирует от 0,3 до 10,0 см)⁵. При эндоскопии в белом свете АПЖ выглядит как полиповидное с узловатостью (часто с мелкими отверстиями на поверхности) поражение либо растет в виде уплощенного возвышения с возможным изъязвлением, реже встречается рост по типу подслизистого образования [61]. Несмотря на название опухоли («аденома»), описан ее вариант без дисплазии эпителия. Морфологически опухоль представлена тесно лежащими трубочками, выстланными кубическими или низкими столбчатыми клетками со светлой либо эозинофильной (матово-стекловидной) цитоплазмой, при этом в клетках отсутствует муциновая вакуоль (в отличие от аденом фовеолярного типа). В соответствии с формой

¹ Montgomery E. A., Voltaggio L. Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa. 3rd ed. Philadelphia : Wolters Kluwer, [2018]. Vol. 2: Neoplastic. 384 p.

² Montgomery E. A., Voltaggio L. Op. cit. Vol. 2.

³ Montgomery E. A., Voltaggio L. Op. cit. Vol. 1.

⁴ Digestive System Tumours ...

⁵ Ibid.

клеток, ядра, как правило, округлые либо несколько вытянутые без заметных ядрышек, базально расположены¹. Однако чаще встречаются АПЖ с дисплазией. При дисплазии низкой степени ядра удлинены и гиперхромны, несколько псевдостратифицированы. Высокая степень дисплазии встречается в 40–50 % подобных аденом и характеризуется ветвлением желез, а некоторые авторы указывают на возможность наличия даже криброзных структур [63], отмечается нарушение полярности гиперхромных ядер клеток с заметными ядрышками, единичными митозами. В половине случаев исследователи² отмечают фокальный рост аденокарциномы пилорических желез в структуре предсуществующей АПЖ (при этом вероятность обнаружения инвазии в подслизистую основу не превышает 10 %³). Имеются указания на более высокую частоту прогрессии этой опухоли в аденокарциному именно у пациентов с ХАГ. Особой проблемой, на наш взгляд, является отсутствие четких общепринятых морфологических различий между интрамукозальной аденокарциномой из пилорических желез и дисплазией высокой степени. Иммуногистохимически клетки АПЖ экспрессируют MUC6⁴ (диффузная и выраженная экспрессия этого маркера) и MUC5AC (в поверхностных железах, реже покровном эпителии), при этом экспрессия MUC2, CD10 и CDX2 (характерных для кишечных аденом) отсутствует. Имеются указания на ядерную экспрессию β -катенина [64]. Ряд авторов отмечает усиление ИГХ-экспрессии p53 по мере возрастания степени дисплазии в АПЖ [61].

Выводы

1. ХАГ ошибочно, как мы полагаем, считается редкой патологией, что подтверждается небольшим количеством отечественных публикаций по рассматриваемому вопросу. Истинная распространенность ХАГ в России неизвестна, при этом, по зарубежным данным, она составляет 0,5–4,3 % среди пациентов, подвергшихся эндоскопическому исследованию с биопсией.
2. Для диагностики ХАГ требуется выполнение протокола забора биоптатов, определенного модифицированной Сиднейской системой (или протокола OLGA), который предусматривает биопсию из пяти стандартных точек. Отсутствие биопсии слизистой оболочки из области тела желудка ведет к невозможности морфологической верификации диагноза ХАГ.
3. Несмотря на то что ХАГ является мультидисциплинарным диагнозом, в постановке которого принимают участие гастроэнтерологи, эндоскописты и патологоанатомы, ведущая роль в диагностике принадлежит именно морфологическим методам исследования. Это подтверждается наличием серонегативного варианта ХАГ, а также отсутствием специфической клинической симптоматики и эндоскопических признаков на ранней стадии заболевания.
4. Для ХАГ характерен фундальный рост гиперпластических полипов, нейроэндокринных опухолей, аденом пилорических желез. Биопсия исключительно из полипа не заменяет биопсию слизистой оболочки из пяти стандартных точек и ведет к потенциальной невозможности установления диагноза ХАГ.
5. Вопросы вероятности развития аденокарциномы при ХАГ требуют дальнейшего изучения. По накапливающимся данным, рост аденокарциномы, более вероятно,

¹ Digestive System Tumours ...

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ MUC — муцин (англ. Mucin).

связан с *H. pylori*-индуцированными мутациями в стволовых клетках желудка, а не опосредованной аутоиммунным процессом атрофией и различными вариантами метаплазии слизистой оболочки.

6. Следует отметить, что проведенный анализ литературных данных по проблеме морфологической диагностики ХАГ показывает наряду с общепринятыми положениями и целый ряд дискуссионных вопросов, к которым в первую очередь следует отнести отсутствие четкого алгоритма диагностики этого, очевидно, не такого уж редкого заболевания, как это принято было ранее полагать.

Список источников | References

1. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis — pathogenesis, pathology and management. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2013;10(9):529–541. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.101>.
2. Khlynova RI, Khromtsova OM, Khlinov IB, Berdnikov RB, Petrov VM, Moroz GA, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated diseases in the Ural Federal District. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):14–22. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-14-22>.
3. Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh BH, Genta RM, et al. Autoimmune gastritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):56. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8>.
4. Rugge M, Bricca L, Guzzinati S, Sacchi, D, Pizzi M, Savarino E, et al. Autoimmune gastritis: Long-term natural history in naïve *Helicobacter pylori*-negative patients. *Gut*. 2023;72(1):30–38. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327827>.
5. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, Graham DY. Atrophic autoimmune gastritis: 'A muddled or misguided core concept compromises our overall comprehension of the problem.' *Gut*. 2024;73(1):207–208. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-329161>.
6. Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *The American Journal of Digestive Diseases*. 1973;18(5):426–440. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01071995>.
7. Misiewicz JI. The Sydney System: A new classification of gastritis. Introduction. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1991;6(3):207–208. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1991.tb01467.x>.
8. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: The updated Sydney system. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1996;20(10):1161–1181. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-199610000-00001>.
9. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
10. Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(42):12179–12189. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.12179>.
11. Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoy SI, Bodunova NA, Yanova TI, Polyakova VV, et al. Chronic Autoimmune Gastritis: Risk Factors, Clinical Manifestations and Diagnostic Principles. *Effektivnaya Farmakoterapija*. 2021;17(39):66–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-66-73>.
12. Embutnieks YuV, Voynovan IN, Kolbasnikov SV, Bordin DS. Autoimmune gastritis: Pathogenesis, modern approaches to diagnosis and treatment. *Pharmateca*. 2017;S5:8–15. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/zxaavz>.
13. Mozgovoy SI, Kostenko MB, Krolevets TS, Livzan MA. Autoimmune gastritis in the focus of clinician and morphologist. *Pharmateca*. 2019;26(2):121–129. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.2.121-129>.
14. Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoy SI, Bordin DS. Chronic autoimmune gastritis: Modern diagnostic principles. *Diagnostics*. 2021;11(11):2113. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112113>.
15. Losik YA, Selivanova LS, Antonova TV, Lapina TL, Tertychny AS, Ivashkin VT. Morphological diagnostic criteria of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):13–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-5-13-20>.
16. Losik YA, Selivanova LS, Konkov MY, Lapina TL, Tertychny AS, Ivashkin VT. Morphological features of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(1):10–15. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/sentlj>.
17. Livzan MA, Krolevets TS, Mozgovoy SI, Kostoglod TV, Kostoglod AV. Autoimmune gastritis: from symptom to diagnosis. Clinical observations. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):78–84. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.8.200037>.

18. Krolevets TS, Livzan MA, Mozgovoy SI, Kostoglod TV, Kostoglod AV. Autoimmune gastritis in the practice of an internist: Series of clinical observations. *Pharmateca*. 2021;28(2):60–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.2.60-63>.
19. Zhang H, Jin Z, Cui R, Ding S, Huang Y, Zhou L. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis in chinese: A study of 320 patients at a large tertiary medical center. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2016; 52(2):150–156. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1236397>.
20. Pittman ME, Voltaggio L, Bhajee F, Robertson SA, Montgomery EA. Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2015;39(12):1611–1620. DOI: <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000481>.
21. Miceli E, Lenti MV, Padula D, Luinetti O, Vattiato C, Monti CM, et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(7):812–814. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.018>.
22. Notsu T, Adachi K, Mishiro T, Fujihara H, Toda T, Takaki S, et al. Prevalence of autoimmune gastritis in individuals undergoing medical checkups in Japan. *Internal Medicine*. 2019;58(13):1817–1823. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2292-18>.
23. Wolf EM, Plieschnegger W, Geppert M, Wigglinghaus B, Hoss GM, Eherer A, et al. Changing prevalence patterns in endoscopic and histological diagnosis of gastritis? Data from a cross-sectional Central European multicentre study. *Digestive and Liver Disease*. 2014;46(5):412–418. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.12.017>.
24. Kulak O, Gurram B, Montgomery EA, Park JY. Pediatric autoimmune gastritis: clinical correlates and histologic features. *Human Pathology*. 2021;116:31–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.07.002>.
25. Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4–5):459–462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.048>.
26. Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies — diagnostic significance. *Advances in Medical Sciences*. 2016;61(2):175–179. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.12.004>.
27. Conti L, Lenti MV, Di Sabatino A, Miceli E, Galli G, Cazzato M, et al. Seronegative autoimmune atrophic gastritis is more common in elderly patients. *Digestive and Liver Disease*. 2020;52(11):1310–1314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.04.015>.
28. Lenti MV, Miceli E, Cococcia S, Klersy C, Staiani M, Guglielmi F, et al. Determinants of diagnostic delay in autoimmune atrophic gastritis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;50(2):167–175. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15317>.
29. Lahner E, Spoletni M, Buzzetti R, Corleto VD, Vannella L, Petrone A, et al. HLA-DRB1*03 and DRB1*04 are associated with atrophic gastritis in an Italian population. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42(12):854–859. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.04.011>.
30. Oksanen AM, Haimila KE, Rautelin HI, Partanen JA. Immunogenetic characteristics of patients with autoimmune gastritis. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16 (3):354. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i3.354>.
31. Hughes JW, Muegge BD, Tobin GS, Litvin M, Sun L, Saenz JB, et al. High-risk gastric pathology and prevalent autoimmune diseases in patients with pernicious anemia. *Endocrine Practice*. 2017;23(11):1297–1303. DOI: <https://doi.org/10.4158/ep-2017-0056>.
32. Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13(4–5):565–568. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.042>.
33. Toh BH, Gleeson PA, Simpson RJ, Moritz RL, Callaghan JM, Goldkorn I, et al. The 60-to 90-kDa parietal cell autoantigen associated with autoimmune gastritis is a beta subunit of the gastric H⁺/K⁺ (+)-ATPase (proton pump). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(16):6418–6422. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.87.16.6418>.
34. Gleeson PA, Toh BH. Molecular targets in pernicious anaemia. *Immunology Today*. 1991;12(7):233–238. DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(91\)90036-S](https://doi.org/10.1016/0167-5699(91)90036-S).
35. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, Dinis-Ribeiro M, El-Serag H, Graham DY, et al. RE.GA.IN.: The Real-world Gastritis Initiative — updating the updates. *Gut*. 2024;73(3):407–441. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331164>.
36. Di Sabatino A, Lenti MV, Giuffrida P, Vanoli A, Corazza GR. New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(12):1161–1169. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.004>.
37. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013;77(2):284–292. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.09.033>.
38. Kamada T, Maruyama Y, Monobe Y, Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Digestive Endoscopy*. 2021;34 (4):700–713. DOI: <https://doi.org/10.1111/den.14175>.
39. Khalaf K, Ching C, Wang T, Bechara R. White globe appearance in autoimmune atrophic gastritis. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2023;7(3):219–220. DOI: <https://doi.org/10.1093/jcag/gwad050>.

40. Iwamuro M, Tanaka T, Kanzaki H, Kawano S, Kawahara Y, Okada H, et al. Two cases of white globe appearance in autoimmune atrophic gastritis. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. 2018;2018(1):7091520. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7091520>.
41. Doyama H, Yoshida N, Tsuyama S, Ota R, Takeda Y, Nakanishi H, et al. The “white globe appearance” (WGA): A novel marker for a correct diagnosis of early gastric cancer by magnifying endoscopy with narrow-band imaging (M-NBI). *Endoscopy International Open*. 2015;03(02):E120–E124. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391026>.
42. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Digestive and Liver Disease*. 2008;40(8):650–658. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.02.030>.
43. Solcia E, Rindi G, Fiocca R, Villani L, Buffa R, Ambrosiani L, et al. Distinct patterns of chronic gastritis associated with carcinoid and cancer and their role in tumorigenesis. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 1992;65(6):793–804. PMID: <https://pubmed.gov/1341079>.
44. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Zorzetto V, Maddalo G, Realdon S, et al. Autoimmune gastritis: Histology phenotype and OLGA staging. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;35(12):1460–1466. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05101.x>.
45. Wada Y, Kushima R, Kodama M, Fukuda M, Fukuda K, Okamoto K, et al. Histological changes associated with pyloric and pseudopyloric metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication. *Virchows Archiv*. 2020; 477(4):489–496. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02805-9>.
46. Goldenring JR. Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmodic polypeptide-expressing metaplasia: Reparative lineages in the gastrointestinal mucosa. *The Journal of Pathology*. 2018;245(2):132–137. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5066>.
47. Wada Y, Nakajima S, Kushima R, Takemura S, Mori N, Hasegawa H, et al. Pyloric, pseudopyloric, and spasmodic polypeptide-expressing metaplasias in autoimmune gastritis: A case series of 22 Japanese patients. *Virchows Archiv*. 2021;479(1):169–178. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03033-5>.
48. Schmidt PH, Lee JR, Joshi V, Playford RJ, Poulosom R, Wright NA. Identification of a metaplastic cell lineage associated with human gastric adenocarcinoma. *Laboratory Investigation*. 1999;79(6):639–646. PMID: <https://pubmed.gov/10378506>.
49. Graham DY, Zou WY. Guilt by association: Intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2018;34(6):458–464. DOI: <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000472>.
50. Goldenring J. No *H. pylori*, no adenocarcinoma for patients with autoimmune gastritis. *Gut*. 2023;72(1):1–2. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328068>.
51. Stolte M, Baumann K, Bethke B, Ritter M, Lauer E, Eidt H. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1992;30(10):729–735. PMID: <https://pubmed.gov/1441676>.
52. Torbenson M, Abraham SC, Boitnott J, Yardley JH, Wu TT. Autoimmune gastritis: Distinct histological and immunohistochemical findings before complete loss of oxyntic glands. *Modern Pathology*. 2002; 15(2):102–109. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880499>.
53. Terao S, Suzuki S, Kushima R. Histopathologic diagnosis of ultra-early autoimmune gastritis: A case report. *Clinical Case Reports*. 2023;11(6): e7458. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.7458>.
54. Hall SN, Appelman HD. Autoimmune gastritis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2019; 143(11):1327–1331. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0345-ra>.
55. Mozgovoï SI, Livzan MA, Krolevets TS, Shimanskaya AG. Neuroendocrine tumour as a diagnostic and prognostic criterion for autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):49–59. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59>.
56. Tertychnyy AS, Mnikhovich MV, Nagornaya DP, Pavlov PV, Kiryukhin AP, Fedorenko AA, et al. Gastric neuroendocrine tumors in patients with autoimmune gastritis. *Clinical and Experimental Morphology*. 2023; 12(3):19–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31088/CEM2023.12.3.19-27>.
57. Kazimirova AA, Kazachkov EL, Gorelik GL. Morphological characteristics of the neuroendocrine hyperplasia in chronic atrophic gastritis with autoimmune component. *Ural Medical Journal*. 2013;(3):15–18. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/QAMFVZ>.
58. Torbenson M, Abraham SC, Boitnott J, Yardley JH, Wu TT. Autoimmune gastritis: Distinct histological and immunohistochemical findings before complete loss of oxyntic glands. *Modern Pathology*. 2002; 15(2):102–109. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880499>.
59. Kulak O, Gurram B, Montgomery EA, Park JY. Pediatric autoimmune gastritis: Clinical correlates and histologic features. *Human Pathology*. 2021;116:31–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.07.002>.
60. Park JY, Cornish TC, Lam-Himlin D, Shi C, Montgomery E. Gastric lesions in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis (AMAG) in a tertiary care setting. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2010;34(11):1591–1598. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f623af>.
61. Li HL, Wang Y, Ren YB, Yang XS, Wang L, Zhang L, et al. Pyloric gland adenoma with low-grade intraepithelial neoplasia. *Medicine*. 2021;100(25): e26378. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026378>.

62. Vieth M, Montgomery EA. Some observations on pyloric gland adenoma: An uncommon and long ignored entity! *Journal of Clinical Pathology*. 2014;67(10):883–890. DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202553>.
63. Chen ZM, Scudiere JR, Abraham SC, Montgomery EA. Pyloric gland adenoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2009;33(2):186–193. DOI: <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31817d7ff4>.
64. Hackeng WM, Montgomery EA, Giardiello FM, Singhi AD, Debeljak M, Eshleman JR, et al. Morphology and genetics of pyloric gland adenomas in familial adenomatous polyposis. *Histopathology*. 2016;70(4):549–557. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13105>.

Информация об авторах

Глеб Александрович Мороз  — ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; старший преподаватель кафедры медицинской биохимии и биофизики, институт естественных наук и математики, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия.

E-mail: glebmorozmd@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-8608>

Роман Андреевич Труфаненко — ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: rtrufanenko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-4807>

Лев Моисеевич Гринберг — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: lev_grin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5479-3216>

Роман Борисович Бердников — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

E-mail: berdnikov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7935-3578>

Ирина Георгиевна Данилова — доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры медицинской биохимии и биофизики, институт естественных наук и математики, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ig-danilova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6841-1197>

Наталья Дмитриевна Сорокина — патологоанатом, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: sorokina.nd@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-2869>

Лейла Закировна Абдурагимова — ассистент кафедры госпитальной терапии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: abduragimova92@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8025-515X>

Игорь Борисович Хлынов — доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: hlinov.doc@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Information about the authors

Gleb A. Moroz — Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Senior Lecturer of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: glebmorozmd@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-8608>

Roman A. Trufanenko — Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: rtrufanenko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-4807>

Lev M. Grinberg — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lev_grin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5479-3216>

Roman B. Berdnikov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: berdnikov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7935-3578>

Irina G. Danilova — Doctor of Sciences (Biology), Professor, Professor of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ig-danilova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6841-1197>

Natalia D. Sorokina — Clinical Pathologist, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: sorokina.nd@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-2869>

Leyla Z. Abduragimova — Assistant of the Department of Hospital Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: abduragimova92@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8025-515X>

Igor B. Khlynov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: hlinov.doc@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Рукопись получена: 8 сентября 2024. Одобрена после рецензирования: 12 января 2025. Принята к публикации: 3 февраля 2025.

Received: 8 September 2024. Revised: 12 January 2025. Accepted: 3 February 2025.

УДК 616.379-008.64:616.833

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.142>

<https://elibrary.ru/QPAAAB>



Современные методы фармакологической коррекции диабетической полинейропатии

Василий Юрьевич Цепелев✉, Ирина Олеговна Масалева, Наталья Владимировна
Болдина, Ольга Витальевна Полякова, Станислав Викторович Гунов

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

✉ cepelevvyu@kursksmu.net

Аннотация

Введение. Типичная диабетическая сенсомоторная полинейропатия — это одно из осложнений сахарного диабета, встречающееся у 50 % пациентов с этой патологией. Диабетическая нейропатия как осложнение сахарного диабета требует дополнительной медикаментозной коррекции для улучшения качества жизни больных.

Цель работы — изучить современные подходы и эффективность фармакологической коррекции диабетической полинейропатии на основании данных научной литературы за последние 10 лет.

Материалы и методы. Анализ и систематизация научных публикаций, размещенных в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science за 2014–2023 гг.

Результаты и обсуждение. В работе представлена клиническая характеристика типичной диабетической полинейропатии. Особый акцент уделяется фармакологической коррекции и рассмотрению большинства классов препаратов, способных купировать болевой синдром. Тактика лечения выстраивается не только на купировании основных симптомов, но и устранении патофизиологического компонента заболевания. Однако лечение строится не только на симптоматической терапии, но и устранении патогенетических звеньев этой патологии.

Заключение. Диабетическая полинейропатия — грозное осложнение у лиц, страдающих сахарным диабетом. Основная задача лечения — купирование болевого синдрома и профилактика развития осложнений. Коррекция обеспечивается обширным выбором фармакологических препаратов.

Ключевые слова: полинейропатия, сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, лечение диабетической полинейропатии, коррекция диабетической полинейропатии

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Современные методы фармакологической коррекции диабетической полинейропатии / В. Ю. Цепелев, И. О. Масалева, Н. В. Болдина, [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 142–158. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.142>. EDN: <https://elibrary.ru/QPAAAB>.

Modern Methods of Pharmacological Correction of Diabetic Polyneuropathy

Vasily Yu. Tsepelev✉, Irina O. Masaleva, Natalia V. Boldina,
Olga V. Polyakova, Stanislav V. Gunov

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

✉ cepelevvyu@kursksmu.net

Abstract

Introduction. Typical diabetic sensorimotor polyneuropathy is one of the complications of diabetes mellitus, occurring in 50 % of patients with this pathology. Diabetic neuropathy as a complication of diabetes mellitus requires additional drug correction in order to improve the quality of life.

The aim of the work is to study modern approaches and the effectiveness of pharmacological correction of diabetic polyneuropathy based on scientific literature data over the past 10 years. Materials and methods. Analysis and systematization of scientific publications posted in the PubMed, Scopus, Web of Science databases for 2014–2023.

Results and discussion. The work presents the clinical characteristics of typical diabetic polyneuropathy. Particular emphasis is placed on pharmacological correction and consideration of most classes of drugs that can relieve pain. Treatment tactics are built not only on relieving the main symptoms, but also on eliminating the pathophysiological component of the disease. However, treatment is based not only on symptomatic therapy, but also on the elimination of pathogenetic links of this pathology.

Conclusion. Diabetic polyneuropathy is a formidable complication in people suffering from diabetes mellitus. The main goal of treatment is to relieve pain and prevent the development of complications. Correction is provided by a wide range of pharmacological drugs.

Keywords: polyneuropathy, diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, treatment of diabetic polyneuropathy, correction of diabetic polyneuropathy

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Tsepelev VYu, Masaleva IO, Boldina NV, Polyakova OV, Gunov SV. Modern methods of pharmacological correction of diabetic polyneuropathy. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):142–158. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.142>. EDN: <https://elibrary.ru/QPAAAB>.

© Цепелев В. Ю., Масалева И. О., Болдина Н. В., Полякова О. В., Гунов С. В., 2025

© Tsepelev V. Yu., Masaleva I. O., Boldina N. V., Polyakova O. V., Gunov S. V., 2025

Список сокращений

ДПН — диабетическая периферическая нейропатия

СД — сахарный диабет

ТЦА — трициклические антидепрессанты

DPP-4 — дипептидилпептидаза-4 (англ. Dipeptidyl Peptidase-4)

GIP — желудочный ингибирующий пептид (англ. Gastric Inhibitory Polypeptide)

GLP-1 — глюканоподобный пептид-1 (англ. Glucagon-Like Peptide-1)

НbA1c — гликированный гемоглобин

LEADER — действие лираглутида при сахарном диабете: оценка результатов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (англ. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)

OPTION-DM — оптимальный путь лечения нейропатической боли при сахарном диабете (англ. Optimal Pathway for Treating Neuropathic Pain in Diabetes Mellitus)

SGLT-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (англ. Sodium-Glucose Cotransporter-2)

SNRI — ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (англ. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor)

SUSTAIN-6 — исследование по оценке сердечно-сосудистых и других отдаленных результатов применения семаглутида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (англ. Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes)

TTX — тетродотоксин (англ. Tetrodotoxin)

1. Введение

В условиях урбанизации, сопряженной с нарушением экологии и ростом тенденции к злоупотреблению вредной пищей, распространенность сахарного диабета (СД) и его осложнений резко возрастает [1]. Недавние результаты показывают, что у 8,5 % населения мира диагностирован СД и ожидается, что в ближайшие годы это число будет экспоненциально увеличиваться [2].

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) определяется как заболевание, преимущественно связанное с СД, без какой-либо очевидной корреляции с другими причинами повреждения периферических нервов. Множество симптомов, приписываемых ДПН, объясняется большим количеством форм диабетической нейропатии, включая поли- и мононейропатию, радикулоплексопатию, автономную нейропатию и др. Однако отсутствие симптомов не исключает диабетическую нейропатию, поскольку бессимптомное течение является обычным явлением. Из огромного разнообразия форм этого расстройства нервной системы типичная сенсомоторная полинейропатия превалирует над другими, составляя 75–90 % случаев ДПН. Стандартные схемы лечения не всегда в полной мере позволяют устранить болевой синдром, который сопровождает развитие диабетической стопы. Из-за активного роста числа пациентов с СД информация о методах лечения типичной сенсомоторной полинейропатии актуальна для врачей любой специальности [3, 4].

Из-за различий в клинической картине, недостаточной осведомленности о прогрессировании заболевания и нечетких стандартов в диагностических протоколах профилактики и лечение ДПН часто являются сложными задачами [5]. С учетом этих проблем часто бывает сложно сделать конкретное заявление относительно распространенности осложнений СД. Эта трудность частично обусловлена многофакторным патогенезом таких осложнений. Исследования показали, что помимо гликемии ключевыми факторами формирования нейропатии являются гипертония, курение, ожирение и повышенный уровень триглицеридов [6].

Оценочная распространенность ДПН в литературе различается, но исследования показывают, что до 15 % вновь диагностированных случаев СД имеют сопутствующую ДПН, причем это число увеличивается до 50 % в течение 10-летнего прогрессирования заболевания [7]. По оценкам некоторых авторов, 28 % пациентов с СД в учреждениях первичной медико-санитарной помощи имеют типичную диабетическую сенсомоторную полинейропатию — это число составляет примерно 20 % от общей популяции больных СД [8].

Данные о распространенности диабетической сенсомоторной полинейропатии среди пациентов с СД 1 типа противоречивы. Одно исследование показало, что заболевание диагностировано у 8,2 % молодых людей, тогда как его распространенность среди подростков соответствовала таковой среди взрослого населения (25,7 %). Однако в других работах сообщалось о более высоких показателях диабетической сенсомоторной полинейропатии, связанных с СД 1 типа, в диапазоне 23–27 % [7–9].

Стоит отметить о наличии связи между половым созреванием и возникновением осложнений СД 1 типа. Исследования показали, что гормональные изменения, происходящие в период полового созревания, приводят к различным патофизиологическим процессам, которые могут обусловить увеличение частоты осложнений СД [10].

Цель работы — основываясь на данные научной литературы, оценить эффективность фармакологической коррекции диабетической полинейропатии и изучить современный перечень препаратов, которые способны повысить эффективность лечения этой патологии.

2. Материалы и методы

Анализ и систематизация научных публикаций, размещенных в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science за 2014–2023 гг. (также имеется менее 10 % источников за 2007–2013 гг.). Поиск осуществлялся по следующим запросам: polyneuropathy, diabetes, diabetic polyneuropathy, treatment of diabetic polyneuropathy. Найдено 120 работ, из которых отобран 61 источник.

3. Результаты и обсуждение

Клиническое течение диабетической полинейропатии может быть благоприятным и отрицательным. Благоприятными симптомами является боль, которая прогрессирует в гипестезию, аллодинию и гипералгезию. Из общего числа пациентов с различными формами полинейропатии около 25 % испытывают болевой синдром [4, 8, 10, 11]. Отрицательная симптоматика связана со снижением тактильной, болевой и температурной чувствительности, что приводит к моторным нарушениям [12]. Боль у пациентов с СД полиэтиологична. Из-за систематического воздействия на организм она может возникать при поражении нервно-сосудистого и костно-хрящевого компонентов [2]. Боль нейропатического характера более интенсивна, симметрична и дистальна, сопровождается жжением и тяжело поддается медикаментозному лечению. Такая характеристика преобладает при дисфункции мелких нервных волокон [10–12]. Повреждение крупных нервов сопровождается проявлением отрицательных явлений, таких как онемение стоп, потеря чувствительности, что приводит к появлению диабетической стопы [11]. Повреждения множества нервных волокон сопровождается развитием атактической походки и многочисленными падениями [13].

Лечение диабетической полинейропатии — крайне сложная задача. Терапия основана на особенностях конкретного пациента и своевременности диагностики. Основная задача врача — купирование болевого синдрома, а также устранение нарушений на патофизиологическом уровне [14–16].

3.1. Симптоматическая терапия

3.1.1. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (англ. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, SNRI) демонстрируют высокую эффективность и используются в качестве препаратов первой линии. Среди них особую популярность имеют венлафаксин, десвенлафаксин и дулоксетин. Механизм их действия основывается на ингибировании транспортеров серотонина и норэпинефрина, которые ответственны за удаление нейромедиаторов из синапсов после их высвобождения. В иных работах указывается влияние транспортеров серотонина на другие системы нейротрансмиттеров дофамина и серотонина, что в комплексе обеспечивает должный уровень терапевтического эффекта [17].

В Кокрейновском систематическом обзоре на основе 5 исследований продемонстрирована высокая эффективность и безопасность дулоксетина. Пациенты принимали разные дозы препарата: 20, 40, 60 и 120 мг в день. Относительная частота болевого синдрома снизилась на 50 %, однако доза в 20 мг не вызвала сильного снижения и была недостаточной [16]. В ряде работ показана высокая степень купирования болевого синдрома при приеме дулоксетина, а десвенлафаксин имел меньшую достоверность при одинаковой их эффективности [14].

В 2021 г. проведен метаанализ по сравнительной оценке эффективности дулоксетина и габапентина, в котором не выявлено различий, что свидетельствует об их высокой эффективности при купировании болевого синдрома. Однако выбор пациентов определяет де-

шевизна габапентина [18]. В 2023 г. оценена степень эффективности и безопасности дулоксетина и прегабалина. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности дулоксетина при лечении болевого синдрома при диабетической полинейропатии и меньшем количестве побочных эффектов по сравнению с прегабалином. Также выявлено, что дозировка дулоксетина 120 мг безопасна и не вызывает побочных эффектов [19]. Аналогичное исследование подтвердило предыдущие результаты и возможность применения дулоксетина в качестве предпочтительного препарата по сравнению с габапентином. Оба препарата обладают одинаковой эффективностью, но переносимость лучше у дулоксетина [20].

В 2017 г. выполнен метаанализ по оценке местного применения капсаицина. Полученные результаты свидетельствуют о перспективе его применения. В 25 исследованиях применялся пластырь с 8 % капсаицином, который обеспечивал схожий уровень обезболивания, как при пероральном введении дулоксетина. Однако местное применение обеспечит лучший профиль безопасности из-за способа доставки [21].

3.1.2. Габапентиноиды — комплексные соединения, состоящие из габапентина и прегабалина. Механизм основывается на модуляции активности потенциал-зависимых кальциевых каналов. Габапентиноиды связывают $\alpha 2\delta$ -субъединицы каналов, что приводит к снижению притока кальция в нейроны и выработке нейромедиаторов (глутамата) [22]. Также они обладают противосудорожным эффектом и устраняют нейропатическую боль, что частично связано с повышением выработки γ -аминомасляной кислоты, которая является основным тормозным нейромедиатором в организме. Их применение эффективно при лечении тревожных расстройств которые возникают у больных полинейропатией [22]. Прегабалин обладает высокой эффективностью при лечении диабетической полинейропатии и получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (англ. United States Food and Drug Administration). Он также рекомендуется для лечения сопутствующих нарушений, что обеспечивает комплексное воздействие и многоуровневый эффект [23].

Мирогабалин — современный габапентиноид, появившийся на рынке Японии. Этот препарат имеет тот же самый механизм действия, как и вся группа габапентиноидных препаратов, но сильнее связывается с $\alpha 2\delta$ -субъединицей по сравнению с прегабалином [24]. В одном из исследований изучена эффективность мирогабалина — результаты свидетельствуют о максимальной эффективности препарата в дозе 15–30 мг в сутки, что приводит к значительному уменьшению болевого синдрома спустя 5 недель приема по сравнению с плацебо [25]. В другой работе участвовало 834 пациента с диабетической полинейропатией, разделенные на 2 группы: 1 — плацебо; 2 — мирогабалин в дозе 15–30 мг в сутки. В группе 2 у пациентов отмечалось достоверное улучшение — в течение 14 недель снижался болевой синдром при применении дозы 30 мг в сутки [26]. Все клинические испытания проведены в Японии, где препарат официально одобрен.

3.1.3. Блокаторы натриевых каналов — препараты, воздействующие на натриевые каналы, которые сосредоточены в нейронах и клетках сердца. Это семейство каналов необходимо для распространения сигналов от нервной и сердечно-сосудистой систем. Блокаторы натриевых каналов связывают их поры и не допускают приток ионов натрия, что делает невозможным распространение сигналов. Эту группу препаратов активно применяют для устранения болевого синдрома, а также при лечении аритмий и судорог [27].

В то же время такие препараты, как тетродотоксин (*англ.* Tetrodotoxin, ТТХ), избирательно ингибируют специфические изоформы натриевых каналов. Это открытие привело к разделению 9 известных изоформ натриевых каналов на 2 группы: ТТХ-чувствительные и ТТХ-резистентные. Изоформы $\text{Na}_v1.1$ – $\text{Na}_v1.4$, $\text{Na}_v1.6$ и $\text{Na}_v1.7$ чувствительны к ТТХ, причем они преимущественно расположены в центральных и периферических нейронах, кроме $\text{Na}_v1.4$, которые в основном обнаруживаются в скелетных мышцах. Остальные 3 изоформы устойчивы к ТТХ и экспрессируются в сердечной мышце ($\text{Na}_v1.5$) и нейронах ганглиев дорсальных корешков ($\text{Na}_v1.8$ и $\text{Na}_v1.9$). Такой диапазон чувствительности натриевых каналов обусловлен различием в аминокислотной последовательности, которая образует сайт связывания ТТХ, что делает некоторые из них устойчивыми к этому ингибитору натриевых каналов [28].

Хотя при отдельных клинических применениях блокада широкого спектра действия является благоприятной. Только определенные натриевые каналы были вовлечены в ноцицептивные пути, и, следовательно, предпочтительно селективное ингибирование во избежание системных побочных эффектов [28].

Изоформа $\text{Na}_v1.7$ натриевого канала была объектом обширных исследований в предыдущие годы из-за того факта, что мутация с потерей функции гена, кодирующего эту изоформу, приводит к полной нечувствительности организма к боли. Это открытие навело исследователей на мысль, что селективное ингибирование этого канала может оказаться полезным при лечении боли при различных патологических состояниях [29].

Многочисленные исследования показали, что группа молекул, называемых арилсульфонамидами, может играть важную роль в поиске специфического ингибитора изоформы $\text{Na}_v1.7$ [30, 31]. Более того, показано, что некоторые блокаторы натриевых каналов, такие как лидокаин, усиливают ингибирующее действие арилсульфонамидов на каналы $\text{Na}_v1.7$ [32]. Из-за очень схожей структуры этих каналов и их обилия в различных тканях по всему организму поиск конкретного ингибитора оказывается затруднительным — необходимы более обширные исследования в этой области.

Систематический обзор 2020 г., в котором анализировалось 43 рандомизированных контролируемых исследования, показал, что пластырь с лидокаином в дозе 700 мг эквивалентно прегабалину эффективен в лечении периферической нейропатической боли, но имеет лучший профиль безопасности [33].

3.1.4. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) — один из первых разработанных и широко используемых в медицине класс препаратов. Механизм действия ТЦА сложен, но в первую очередь они действуют путем ингибирования обратного захвата моноаминных нейромедиаторов (норадреналина, серотонина и дофамина) обратно в пресинаптические нейроны. Это приводит к увеличению концентрации этих веществ в синаптической щели, что усиливает нейротрансмиссию и стабилизирует настроение. Кроме того, известно, что ТЦА блокируют различные рецепторы, включая гистаминовые, α -адренергические и мускариновые, что может способствовать их клиническим эффектам, в т. ч. побочным [34].

ТЦА считаются препаратами второй линии после SNRIs, когда речь заходит о нейропатической боли [35]. ТЦА могут успешно применяться в качестве монотерапии нейропатической боли, но их профиль побочных эффектов может быть более обременительным для пациентов по сравнению с SNRIs. Более того, доза, превышающая 75 мг в сутки, не реко-

мендуется пациентам старше 65 лет из-за дозозависимых антихолинергических побочных эффектов и повышенного риска падений у таких больных [36].

Среди огромного количества литературы, подробно описывающей этот момент, в систематическом обзоре 18 плацебо-контролируемых исследований 2020 г. дополнительно подтверждено, что SNRI являются предпочтительным методом лечения нейропатической боли, в то время как ТЦА могут быть применены в качестве альтернативного варианта [34].

В сетевом метаанализе 2022 г., посвященном лечению фибромиалгии, несмотря на то что применение amitriptилина связано с улучшением качества жизни, снижением утомляемости и боли, определена большая эффективность дулоксетина в дозе 120 мг (SNRI) [37].

В недавнем метаанализе представлена информация, что в 16 из 18 сравнительных плацебо-контролируемых исследований продемонстрирована положительная роль в отношении применения ТЦА при хронической нейропатической боли. При этом общее количество необходимых для лечения препаратов составило в среднем 3,6, что еще раз подтверждает использование ТЦА у этих пациентов [38].

В многоцентровом перекрестном исследовании OPTION-DM¹ 2022 г. изучалась эффективность разных комбинаций препаратов, используемых при лечении ДПН. В течение 50 недель все включенные в исследование пациенты проходили терапию различными препаратами, тестируя как монотерапию, так и комбинированную при условии, что больные не получали адекватного обезболивания. Определено, что дополнение amitriptилина прегабалином (среди других комбинаций) не привело к статистически значимой разнице в результатах лечения диабетической нейропатии по сравнению с другими комбинациями лечения (включая amitriptилин, прегабалин и дулоксетин). Кроме того, одной только современной терапии недостаточно для большинства пациентов, поскольку монотерапия не обеспечила существенного облегчения боли примерно у 2/3 участников исследования. Хотя в работе действительно подтверждена эффективность комбинированной терапии, поскольку она в целом была более эффективной. Исследование также показало, что у 1/3 пациентов не наблюдалось адекватного уменьшения боли ни при одной комбинации, что свидетельствует о необходимости поиска новых способов лечения [39].

3.2. Терапия, базирующаяся на патогенезе

3.2.1. *Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (англ. Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1).* Недавно возможности, доступные при лечении СД, расширились за счет открытия агонистов GLP-1, которые действуют посредством модуляции гормональной системы инкретина. Эта система обычно работает через энтероэндокринную систему периферическим путем. При попадании в организм болюса пищи GLP-1 высвобождается из секреторных гранул кишечными L-клетками как по нервному сигнальному пути через гастрин-высвобождающий пептид и ацетилхолин, так и в конечном итоге через прямое контактное взаимодействие L-клеток с болюсом пищи. Сам GLP-1 может воздействовать на рецептор GLP-1, который находится на островках поджелудочной железы, а также по всему желудочно-кишечному тракту, блуждающему нерву, гипоталамусу и стволу головного мозга. Воздействие на поджелудочную железу приводит к стимуляции высвобождения инсулина, одновременно подавляя высвобождение глюкагона и замедляя опорожнение желудка. Затем GLP-1 разрушается дипептидилпептидазой-4 (англ. Dipeptidyl Peptidase-4, DPP-4), а также другими эндопептидазами [40].

¹ OPTION-DM — оптимальный путь лечения нейропатической боли при сахарном диабете (англ. Optimal Pathway for Treating Neuropathic Pain in Diabetes Mellitus).

Следовательно, препараты, модулирующие эту систему, действуют либо путем имитации GLP-1, либо замедляя эндогенную деградацию GLP-1 посредством ингибирования DPP-4. Недавно на фармацевтический рынок выведены препараты, включающие семаглутид, ликсисенатид, дулаглутид, лираглутид и эксенатид.

Тирзепатид — это агонист GLP-1, который является модифицированным аналогом желудочного ингибирующего пептида (*англ.* Gastric Inhibitory Polypeptide, GIP). Промонстрировано, что тирзепатид обладает более сильным сродством к рецептору GIP, чем рецептору GLP-1. Этот двойной механизм действия по-прежнему стимулирует секрецию инсулина, но обладает другими фармакодинамическими свойствами, которые, как было показано, полезны с точки зрения улучшения чувствительности к инсулину, а также в борьбе с ожирением [41].

Кроме того, ретатрутид — тройной агонист GLP, GIP и глюкагона; по ограниченным, но многообещающим данным, является еще одним препаратом, выводимым на рынок [42]. Как и в случае с текущими методами лечения ДПН, по-прежнему необходимы дальнейшие исследования, доказывающие влияние этих мультирецепторных инкретиновых миметиков на ДПН.

Если врач считает, что пациенту показано лечение агонистами GLP-1, то дополнительно проводятся лабораторные исследования и определяется, какой конкретный препарат необходим. Периоды полувыведения препаратов различны — от 2,4 часов до недели [43]. Обзор различных агонистов GLP-1 показал, что препараты более длительного действия наиболее эффективны в улучшении гликемического профиля.

Метаанализ 34 рандомизированных контролируемых исследований показал, что агонисты GLP-1 различных лекарственных форм эффективны в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), при этом диапазон составляет 0,55–1,21 %; у дулаглутида и лираглутида выявлено наибольшее снижение в среднем на 1,21 % и 1,15 % соответственно [44].

ДПН является наиболее частым осложнением СД. Метаанализ 2022 г., в который было включено 101 440 пациентов, получавших ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (*англ.* Sodium-Glucose Cotransporter-2, SGLT-2) или агонисты GLP-1, направлен на изучение осложнений СД со стороны периферической нервной системы и сосудов и их коррекцию указанными препаратами. После проведения анализа авторы пришли к выводу, что использование агонистов GLP-1 может быть связано со снижением риска таких осложнений [45].

Другой метаанализ 2022 г. направлен на сравнение частоты ампутаций нижних конечностей у пациентов, получавших ингибиторы SGLT-2, по сравнению с ингибиторами DPP-4 и агонистами GLP-1. На основе анализа 8 ретроспективных схем «случай — контроль» не обнаружено преимуществ ни в одной из категорий с точки зрения частоты потери конечностей [46]. Далее описаны методы, с помощью которых агонисты GLP-1 могут способствовать лечению ДПН.

3.2.1.1. Микрососудистые заболевания. Как упоминалось ранее, в патогенезе СД высокое содержание циркулирующих сахаров может приводить к окислительному стрессу, а также дисфункции эндотелия кровеносных сосудов. Этот процесс может происходить где угодно, но связан с серьезной патологией в микроциркуляторном русле, питающем нервные волокна. Этот процесс может привести к ишемии нервов, вызывая функциональные изменения внутри нерва и в конечном итоге потерю самого нервного волокна. Хотя пери-

ферическая нейропатия является наиболее распространенной, также наблюдаются нейропатии вегетативных и черепно-мозговых нервов [47].

В перекрестном исследовании больных с недавно диагностированным СД 2 типа во Вьетнаме изучалась взаимосвязь между сердечно-сосудистыми факторами риска и развитием ДПН. Показано, что курение и плохой контроль уровня HbA1c коррелировали с ДПН, в то время как индекс массы тела, дислипидемия, употребление алкоголя и гипертония не имели прямой зависимости. Интересно, что в этой работе выявлена статистически значимая разница в уровнях GLP-1 натощак у пациентов, у которых развился ДПН, по сравнению с лицами, у которых этого не произошло. В исследовании показано, что в среднем уровень GLP-1 снижался примерно на 1,5 пмоль/л только у пациентов мужского пола, у которых была ДПН [48].

Обзор И. Бакбака и др. (*англ.* E. Bakbak et al.) подводит итог недавно завершенным испытаниям на животных. Авторы выявили взаимосвязь между агонизмом GLP-1 и распространением новой сосудистой сети. Также в работе утверждается, что, по данным ограниченного количества исследований, агонизм GLP-1 является механизмом предотвращения эндотелиальной дисфункции у больных СД 2 типа со сниженным периферическим кровообращением, что является распространенным фактором, приводящим к ДПН [49].

В недавних исследованиях показана взаимосвязь между назначением агонистов GLP-1 и улучшением состояния сердечно-сосудистой системы. В исследованиях LEADER (тестировался лираглутид) и SUSTAIN-6 (тестировался семаглутид)¹ сравнивались эти препараты со стандартной терапией при СД посредством мониторинга маркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний [50, 51]. В работах показано, что исследуемые вещества снижают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Хотя это не является прямым подтверждением способности препаратов обращать вспять или предотвращать нейропатию у диабетиков, это, возможно, признак того, что лираглутид и семаглутид могут играть потенциальную роль в предотвращении новой нейропатии за счет снижения нагрузки на сосудистую систему. Отмечено, что GLP-1 снижает выработку активных форм кислорода и экспрессию молекул адгезии клеток сосудов 1 [52], в свою очередь, предотвращая воспалительные реакции эндотелия [53].

3.2.1.2. Восстановление нервных волокон. Как упоминалось ранее, патогенез ДПН многофакторен и все факторы в конечном итоге объединяются в виде повреждения нервных волокон. Это повреждение, в свою очередь, приводит к повышенной возбудимости ноцицепторов, вызывая боль у пациентов с ДПН. В нескольких исследованиях изучалась взаимосвязь между агонизмом GLP-1 и возможным воздействием факторов, необходимых в процессе восстановления поврежденного, но еще не апоптотического нерва.

В одном исследовании крысам вводили стрептозотоцин для индукции диабета. Крысам-диабетикам вводили экстендин-4 в дозе 1 нмоль/кг в сутки, эндогенный агонист GLP-1 у аризонских ядозубов. В работе изучался порог восприятия в конечностях крыс, получавших лечение, по сравнению с крысами, которым не давали экстендин-4. Пороги восприятия определялись количественно с помощью стимулятора нерва, настроенного на фиксированную частоту. В работе показано, что в течение 24 недель у контрольной группы,

¹ LEADER — действие лираглутида при сахарном диабете: оценка результатов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (*англ.* Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results). SUSTAIN-6 — исследование по оценке сердечно-сосудистых и других отдаленных результатов применения семаглутида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (*англ.* Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes).

не получавшей экстендин-4, постепенно повышались пороги восприятия, в то время как экспериментальная группа сохраняла свои исходные значения. После завершения испытания крыс умертвили, и иммуногистохимическое окрашивание нервных волокон показало, что у крыс, получавших экстендин-4, был предотвращен апоптоз шванновских клеток и сохранен размер миелинизированных волокон. Следует отметить, что авторы обнаружили, что из-за почти полного разрушения поджелудочной железы стрептозотоцином агонист экстендина-4 был неспособен модулировать контроль уровня глюкозы посредством повышенной секреции инсулина. Это означало бы, что нейропротекция, обеспечиваемая экстендином-4 в этом исследовании, вероятно, обусловлена не нормальным сахароснижающим действием агонистов GLP-1, а скорее прямым агонизмом рецептора GLP-1 на сам нерв [54].

Аналогичное исследование проведено с лираглутидом на крысах, у которых был диабет, вызванный стрептозотоцином, после 8 недель акклиматизации. В очередной раз в работе показано, что ежедневный прием лираглутида в течение 8 недель улучшал состояние нервов. На протяжении всего исследования у крыс измеряли скорость нервной проводимости в седалищном нерве. По завершении эксперимента нервы крыс отличались наличием признаков улучшения миелинизации при гистологическом окрашивании [55].

В пилотном исследовании 2015 г. пациенты рандомизированы на получавших эксенатид либо инсулин гларгин для оценки влияния эксенатида на симптомы ДПН у больных СД 2 типа с ДПН. В ходе работы наблюдали за прогрессированием симптомов ДПН, а также показателями их периферической нервной проводимости и плотностью эпидермальных нервных волокон. Исследование завершилось отсутствием существенных различий в группе GLP по сравнению с пациентами, не получавшими инсулин ни по одной из измеряемых категорий [56].

В исследовании 2020 г. пациенты с плохо контролируемым СД 2 типа рандомизированы для получения эксенатида и пиоглитазона или инсулина аспарт и гларгина. После годичного наблюдения за пациентами обнаружено, что в обеих группах наблюдалась регенерация роговичного нерва по сравнению с исходным уровнем. В ходе исследования не выявлены какие-либо различия в симптомах или показателях ДПН ни в одной из групп по сравнению с исходным уровнем [57].

В исследовании 2021 г., проведенном в Австралии, у пациентов, получавших эксенатид, ингибитор DPP-4 или SGLT-2, проверяли возбудимость двигательных нервов по сравнению со здоровыми контрольными группами. Обнаружено, что у пациентов, принимавших эксенатид, нервная возбудимость была нормальной по сравнению с пациентами, получавшими DPP-4 или SGLT-2. Затем исследователи для оценки эффекта эксенатида провели проспективный анализ с участием меньшей группы испытуемых. В этой части исследования сравнивались испытуемые до и через 3 месяца после начала лечения эксенатидом. По завершении исследования авторы обнаружили статистически значимое улучшение всех трех показателей нервной возбудимости по сравнению с исходными показателями у испытуемых. Кроме того, исследование показало, что не было никакой корреляции между улучшением уровня HbA1c или артериального давления и изменением нервной возбудимости [58].

Следует отметить, что все эти исследования имеют небольшой размер выборки, поскольку самая большая экспериментальная группа из всех трех исследований составила 90 пациентов. Кроме того, в каждой работе участвовали пациенты на разных стадиях прогрессирования их ДПН, что указывает на то, что стадия патогенеза потенциально влияет на эффективность лечения.

Хотя эти исследования дали неоднозначные результаты, крупномасштабных клинических испытаний агонистов GLP-1 у пациентов с ДПН до сих пор не проводилось. Кроме того, механизм, с помощью которого агонисты GLP-1 участвуют в гомеостазе нервов, до сих пор полностью не выяснен. В настоящее время нельзя сделать окончательный вывод о том, полезны ли агонисты GLP-1 при лечении нейропатии.

3.2.2. Ингибиторы SGLT-2 — это еще один класс лекарственных препаратов, которые обладают потенциальной эффективностью при лечении ДПН. Ингибиторы SGLT-2 используются при лечении СД 2 типа и воздействуют на почки, подавляя реабсорбцию глюкозы. Хотя проведено множество клинических испытаний с участием ингибиторов SGLT-2, в подавляющем большинстве случаев не оценивались исходы, связанные с ДПН. Как упоминалось ранее, метаанализы не обнаружили корреляции между использованием ингибиторов SGLT-2 и эффективностью защиты дистальных отделов конечностей. В одном анализе показано, что агонисты GLP-1 статистически значимо снижали количество нежелательных явлений в конечностях по сравнению с ингибиторами SGLT-2 [45]. Этот вывод нуждается в дополнительных подтверждающих доказательствах, поскольку другой метаанализ не выявил различий между ингибиторами SGLT-2 и агонистами GLP-1 при рассмотрении ампутации конечности как специфического неблагоприятного исхода для них [46].

До сих пор ни в одном исследовании ингибиторы SGLT-2 не рассматривались в качестве монотерапии для лечения ДПН у пациентов с СД. Заглядывая в будущее, отметим, что в настоящее время проводится одно исследование (NCT05162690)¹, целью которого является проверка эффективности дапаглифлозина при ДПН.

В нескольких исследованиях на животных моделях показаны некоторые многообещающие предварительные данные. В одной работе ингибитор SGLT-2 ипраглифлозин протестирован на крысах для определения влияния на ДПН. Крысы были больны СД до начала тестирования — в качестве контроля использовались крысы, не страдающие заболеванием. В исследовании показано, что скорость проводимости периферических нервов конечностей улучшилась после лечения ингибиторами SGLT-2 [59].

В исследовании, в котором для индуцирования СД у крыс использовался стрептозотцин, показано, что терапия ингибиторами SGLT-2 может играть роль в замедлении патогенеза ДПН путем обращения вспять таких факторов риска, как окислительный стресс, воспаление и глюкозотоксичность [60]. В другой работе, в которой эмпаглифлозин применялся на крысах с СД, выявлено, что лечение ингибитором SGLT-2 предотвращало потерю кожных нервных волокон и периферическую гиперчувствительность [61].

Хотя эти исследования в целом дают представление о возможной эффективности ингибиторов SGLT-2 в ограничении ДПН, отсутствие клинических испытаний на людях означает, что нельзя делать выводы относительно эффективности этих препаратов у пациентов СД и ДПН.

Дз. Ляо и др. (англ. J. Liao et al.) в 2022 г. [62] сообщили о результатах исследования, изучающего влияние ингибитора SGLT-2 на периферическую нейропатию, связанную с СД. Среди 4401 участника развилась нейропатия у 15,16 % в группе, получавшей ингибитор SGLT-2, по сравнению с 14,68 % в контрольной. Кроме того, у большего числа пациентов в группе с ингибитором SGLT-2 наблюдалась сенсомоторная полинейропатия (84 (3,81 %))

¹ Efficacy of Dapagliflozin in Diabetes Associated Peripheral Neuropathy // ClinicalTrials.gov. URL: <https://clck.ru/3GK39N> (date of access: 20.10.2024).

по сравнению с контрольной (90 (4,09 %)). Также наблюдалось относительное улучшение медианной и общей малоберцовой проводимости в группе, получавшей ингибитор SGLT2, по сравнению с теми, кто получал только таблетки мекобаламина перорально.

Ц. Ван и др. (англ. C. Wang et al.) в 2019 г. [63] в своем исследовании, оценивающем эффект комбинации дапаглифлозина и мекобаламина, обнаружили улучшение показателей сенсорной и моторной защиты в группе применения ингибиторов SGLT-2 по сравнению с теми, кто получал только мекобаламин перорально.

Хотя строгий контроль гликемии является важнейшей стратегией предотвращения развития диабетической нейропатии и нефропатии, повышенное внимание уделяется вариативности гликемии как возможному фактору риска. В дополнение к гипергликемии и вариативности другие факторы риска развития нейропатии и нефропатии включают в себя массу тела, кровяное давление, уровни липидов и мочевой кислоты. Хотя вариативность экстрагликемических факторов может влиять на почечные исходы у пациентов с СД 2 типа, их роль в развитии нейропатии до конца не изучена. Современные подходы к лечению гипергликемии не в полной мере учитывают вариативность уровня сахара в крови и часто связаны с увеличением веса, низким уровнем сахара в крови (гипогликемией) и повышенной ее вариативностью. Это может привести к ухудшению контроля уровня сахара в крови и более серьезным осложнениям СД. Фактически, вариативность уровня сахара в крови стала важным показателем лечения СД и может обеспечить более точный прогноз осложнений, чем традиционные измерения уровня HbA1c [64–66].

Еще несколько лет назад ингибиторы SGLT-2 в основном использовались у людей с ожирением и СД 2 типа в качестве второй или более поздней линии лечения. Из-за их способности снижать уровень сахара в крови после еды, не нарушая общего уровня гликемии, выдвинута гипотеза, что ингибиторы SGLT-2 уменьшают ее вариативность. Кроме того, эта группа препаратов имеет ряд преимуществ перед пероральными гипогликемическими средствами. В дополнение к своему эффекту снижения гликемии ингибирование SGLT-2 также снижает массу тела, кровяное давление, уровень мочевой кислоты, триглицеридов и может даже повышать уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Однако положительное влияние SGLTs на снижение вариативности негликемических факторов изучено не в полной мере. Краткосрочные испытания показали, что ингибиторы SGLT-2 могут снижать вариативность гликемии у пациентов с СД как 1, так и 2 типов при постоянном мониторинге уровня глюкозы. Однако, для того чтобы полностью понять потенциальную пользу этих препаратов с точки зрения нейропатии и нефропатии, требуются более длительные периоды наблюдения. Во многих исследованиях вариативность гликемии рассчитана на основе ежемесячных измерений HbA1c и креатинфосфокиназы. Такой подход к расчету вариативности гликемии является более точным, чем использование данных, собранных только по завершении исследования. Чтобы оценить эффективность ингибиторов SGLT-2 в снижении вариативности гликемии и риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с диабетической нейропатией и нефропатией, сравнены 2 группы пациентов с СД: 1 — лечение SGLT-2; 2 — контроль. В течение периода исследования обе группы находились под пристальным наблюдением и поддерживали одинаковый уровень HbA1c. В целом результаты указывают на то, что ингибиторы SGLT-2 могут помочь снизить вариативность гликемии, что может уменьшить риск осложнений, связанных с СД. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих наблюдений и выяснения точных механизмов, посредством которых действуют ингибиторы SGLT-2. На сегодня

не проводилось никаких последующих исследований с участием этих двух групп пациентов с СД 2 типа для выяснения преимуществ устранения сердечно-сосудистых и гликемических факторов риска в связи с нейропатией и нефропатией. В случае СД 1 типа долгосрочные колебания уровня HbA1c были связаны с нейропатией независимо от его среднего уровня. Ранее сообщалось, что вариабельность гликемии, измеряемая коэффициентом вариации долгосрочных значений HbA1c, и уровней непрерывного градиента пульсового давления уменьшает нейропатию у пациентов с СД 2 типа [65–67].

Заключение

Диабетическая полинейропатия — тяжелое осложнение у лиц, страдающих СД, которое может протекать с различным исходом. Основная задача перед врачами — купирование болевого синдрома и профилактика развития побочных эффектов. Коррекция этих нарушений обеспечивается обширным выбором фармакологических препаратов. Лечение можно разделить на симптоматическое (SNRI, габапентиноиды, блокаторы натриевых каналов и ТЦА) и патофизиологическое (агонисты GLP-1). По эпидемиологическим данным, диабетическая полинейропатия встречается у большинства лиц, больных СД, и ее встречаемость с возрастом только увеличивается, поэтому необходимо проводить крупномасштабные исследования для профилактики и дальнейшей терапии этой патологии.

Список источников | References

1. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(4):21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1107-y>.
2. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al.; American Heart Association. Life's essential 8: Updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(5):18–43. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001078>.
3. Gylfadottir SS, Weeracharoenkul D, Andersen ST, Niruthisard S, Suwanwalaikorn S, Jensen TS. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: Clinical characteristics and diagnostic issues. *Journal of Diabetes Investigation*. 2019;10(5):1148–1157. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.13105>.
4. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
5. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic peripheral neuropathy: Epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clinical Therapeutics*. 2018;40(6):828–849. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.04.001>.
6. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):341–350. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032782>.
7. Mirian A, Aljohani Z, Grushka D, Florendo-Cumbermack A. Diagnosis and management of patients with polyneuropathy. *Canadian Medical Association Journal*. 2023;195(6):227–233. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.220936>.
8. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;126:3–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1>.
9. Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B. Polyneuropathies. *Deutsches Arzteblatt International*. 2018;115(6):83–90. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0083>.
10. Alleman CJM, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, et al. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2015;109(2):215–225. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.04.031>.
11. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: Clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology*. 2014;13 (9):924–935. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422-\(14\)70102-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422-(14)70102-4).
12. Didangelos T, Doupis J, Veves A. Painful diabetic neuropathy: Clinical aspects. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;126:53–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00005-9>.

13. Zochodne DW. The challenges of diabetic polyneuropathy: A brief update. *Current Opinion in Neurology*. 2019;32(5):666–675. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000723>.
14. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: Practice guideline update summary: Report of the AAN guideline subcommittee. *Neurology*. 2022;98(1):31–43. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013038>.
15. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of care in diabetes — 2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):203–215. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc23-S012>.
16. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014(1):4–5. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007115.pub3>.
17. Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs*. 2012;26(1):39–67. DOI: <https://doi.org/10.2165/11594710-000000000-00000>.
18. Ko YC, Lee CH, Wu CS, Huang YJ. Comparison of efficacy and safety of gabapentin and duloxetine in painful diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(11):e14576. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14576>.
19. Wu CS, Huang YJ, Ko YC, Lee CH. Efficacy and safety of duloxetine in painful diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Systematic Reviews*. 2023;12(1):53. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02185-6>.
20. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, Paladini A, Varrassi G, Zis P. Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: A systematic review. *Pain and Therapy*. 2021;10(1):55–68. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00210-3>.
21. van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8 % patch versus oral neuropathic pain medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A systematic literature review and network meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2017;39(4):787–803.e18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.02.010>.
22. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: A review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016;16(11):1263–1277. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1202764>.
23. Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Wang Y, et al. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: Results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Clinical Therapeutics*. 2011;33(2):159–166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.02.007>.
24. Yokoyama T, Arakawa N, Domon Y, Matsuda F, Inoue T, Kitano Y, et al. Pharmacological, pharmacokinetics and safety profiles of DS-5565, a novel A2δ ligand. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;333(S1):E535. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.07.1884>.
25. Vinik A, Rosenstock J, Sharma U, Feins K, Hsu C, Merante D. Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3253–3261. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc14-1044>.
26. Baba M, Matsui N, Kuroha M, Wasaki Y, Ohwada S. Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients. *Journal of Diabetes Investigation*. 2019;10(5):1299–1306. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.13013>.
27. De Lera Ruiz M, Kraus RL. Voltage-gated sodium channels: Structure, function, pharmacology, and clinical indications. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;58(18):7093–7118. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm501981g>.
28. Barbieri R, Nizzari M, Zanardi I, Pusch M, Gavazzo P. Voltage-gated sodium channel dysfunctions in neurological disorders. *Life*. 2023;13(5):1191. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13051191>.
29. Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG. The Na (V)1.7 sodium channel: From molecule to man. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(1):49–62. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn3404>.
30. Alexandrou AJ, Brown AR, Chapman ML, Estacion M, Turner J, Mis MA, et al. Subtype-selective small molecule inhibitors reveal a fundamental role for Nav1.7 in nociceptor electrogenesis, axonal conduction and presynaptic release. *PLoS ONE*. 2016;11(4):0152405. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152405>.
31. Wang J, Zheng Y, Chen Y, Gu M, Gao Z, Nan F. Discovery of aryl sulfonamide-selective Nav1.7 inhibitors with a highly hydrophobic ethanoanthracene core. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020;41(3):293–302. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0267-z>.
32. Jo S, Bean BP. Lidocaine binding enhances inhibition of Nav1.7 channels by the sulfonamide PF-05089771. *Molecular Pharmacology*. 2020;97(6):377–383. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.119.118380>.
33. Buksnys T, Armstrong N, Worthy G, Sabatschus I, Boesl I, Buchheister B, et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of lidocaine 700 mg medicated plaster vs. pregabalin. *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(1):101–115. DOI: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1662687>.

34. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Revue Neurologique*. 2020;176(5):325–352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.361>.
35. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience*. 2016;338:183–206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.057>.
36. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(4):616–631. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x>.
37. Farag HM, Yunusa I, Goswami H, Sultan I, Doucette JA, Egale T. Comparison of amitriptyline and us food and drug administration-approved treatments for fibromyalgia: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(5):e2212939. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.12939>.
38. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol ED, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):162–173. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0).
39. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S, et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): A multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *The Lancet*. 2022;400(10353):680–690. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01472-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6).
40. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131–2157. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>.
41. Willard FS, Douros JD, Gabe MB, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020;5(17): e140532. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532>.
42. Urva S, Coskun T, Loh MT, Du Y, Thomas MK, Gurbuz S, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: A phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *The Lancet*. 2022;400(10366):1869–1881. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02033-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02033-5).
43. Uccellatore A, Genovese S, Dicembrini I, Mannucci E, Ceriallo A. Comparison review of short-acting and long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Therapy*. 2015;6(3):239–256. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13300-015-0127-x>.
44. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2017;19 (4):524–536. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.12849>.
45. Lin DSH, Yu AL, Lo HY, Lien CW, Lee JK, Chen WJ. Major adverse cardiovascular and limb events in people with diabetes treated with GLP-1 receptor agonists vs SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2022;65(12):2032–2043. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05772-9>.
46. Du Y, Bai L, Fan B, Ding H, Ding H, Hou L, et al. Effect of SGLT2 inhibitors versus DPP4 inhibitors or GLP-1 agonists on diabetic foot-related extremity amputation in patients with t2dm: A meta-analysis. *Primary Care Diabetes*. 2022;16(1):156–161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.12.007>.
47. Nukada H. Ischemia and diabetic neuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;126:469–487. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00023-0>.
48. Dinh Le T, Phi Thi Nguyen N, Thanh Thi Tran H, Luong Cong T, Ho Thi Nguyen L, Do Nhu B, et al. Diabetic peripheral neuropathy associated with cardiovascular risk factors and glucagon-like peptide-1 concentrations among newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2022;15:35–44. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S344532>.
49. Bakbak E, Terenzi DC, Trac JZ, Teoh H, Quan A, Glazer SA, et al. Lessons from Bariatric Surgery: Can increased GLP-1 enhance vascular repair during cardiometabolic-based chronic disease? *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2021;22(4):1171–1188. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09669-7>.
50. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311–322. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
51. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834–1844. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
52. Shiraishi D, Fujiwara Y, Komohara Y, Mizuta H, Takeya M. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) induces m2 polarization of human macrophages via STAT3 activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012;425 (2):304–308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.086>.

53. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (AGE) expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010;391(3):1405–1408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.12.075>.
54. Liu WJ, Jin HY, Lee KA, Xie SH, Baek HS, Park TS. Neuroprotective effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist, synthetic exendin-4, in streptozotocin-induced diabetic rats. *British Journal of Pharmacology*. 2011;164(5):1410–1420. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01272.x>.
55. Ma J, Shi M, Zhang X, Liu X, Chen J, Zhang R, et al. GLP-1R agonists ameliorate peripheral nerve dysfunction and inflammation via p38 mapk/nf-kb signaling pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Molecular Medicine*. 2018;41(5):2977–2985. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3509>.
56. Jaiswal M, Martin CL, Brown MB, Callaghan B, Albers JW, Feldman EL, et al. Effects of exenatide on measures of diabetic neuropathy in subjects with type 2 diabetes: Results from an 18-month proof-of-concept open label randomized study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2015;29(8):1287–1294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.07.013>.
57. Ponirakis G, Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, Almuhammad H, Petropoulos IN, Khan A, et al. Effect of treatment with exenatide and pioglitazone or basal-bolus insulin on diabetic neuropathy: A substudy of the Qatar Study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2020;8(1):e001420. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001420>.
58. Issar T, Kwai NCG, Poynten AM, Arnold R, Milner KL, Krishnan AV. Effect of exenatide on peripheral nerve excitability in type 2 diabetes. *Clinical Neurophysiology*. 2021;132(10):2532–2539. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.05.033>.
59. Takakura S, Toyoshi T, Hayashizaki Y, Takasu T. Effect of ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, on progression of diabetic microvascular complications in spontaneously diabetic Torii fatty rats. *Life Sciences*. 2016;147:125–131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.042>.
60. Oelze M, Kröller-Schön S, Welsch P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e112394. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112394>.
61. Lee KA, Jin HY, Lee NY, Kim YJ, Park TS. Effect of empagliflozin, a selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, on kidney and peripheral nerves in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes & Metabolism*. 2018;42(4):338–342. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.0095>.
62. Liao J, Kang A, Xia C, Young T, Di Tanna GL, Arnott C, et al. The impact of canagliflozin on the risk of neuropathy events: A post-hoc exploratory analysis of the CREDENCE trial. *Diabetes & Metabolism*. 2022;48(4):101331. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2022.101331>.
63. Wang C, Pan H, Wang W, Xu A. Effect of dapagliflozin combined with mecobalamin on blood glucose concentration and serum MDA, SOD, and COX-2 in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with peripheral neuropathy. *Acta Medica Mediterranea*. 2019;35(4):2211–2215.
64. Shuteeva TV. Modern approach in the treatment of pain syndrome in diabetic polyneuropathy. *Difficult Patient*. 2018;16(6):58–60. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/xyqdql>.
65. Azarova IE. NCF4 gene polymorphism, level of glutathione and glycated hemoglobin in type 2 diabetics with coronary artery disease. *Medical Genetics*. 2021;20(8):37–47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.08.37-47>.
66. Azarova YuE. The relationship of polymorphism rs12449964 of the phosphatidyl-ethanolamine-n-methyltransferase gene with the development of hypertriglyceridemia and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scientific Results of Biomedical Research*. 2021;7 (3):245–256. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-4>.
67. Ishibashi F, Kosaka A, Tavakoli M. Sodium glucose cotransporter-2 inhibitor protects against diabetic neuropathy and nephropathy in modestly controlled type 2 diabetes: Follow-up study. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:864332. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.864332>.

Информация об авторах

Василий Юрьевич Цепелев — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия.

E-mail: cepelevvyu@kursksmu.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8380-0289>

Ирина Олеговна Масалева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия.

E-mail: masalevs@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-524X>

Наталья Владимировна Болдина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия.

E-mail: natalja.bldina@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4301-2951>

Ольга Витальевна Полякова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия.

E-mail: polyakovaov@kursksmu.net

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2717-6348>

Станислав Викторович Гунов — студент лечебного факультета, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия.

E-mail: gunov99@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9340-3850>

Information about the authors

Vasily Yu. Tsepelev✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

E-mail: cepelevvyu@kursksmu.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8380-0289>

Irina O. Masaleva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

E-mail: masalevs@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-524X>

Natalia V. Boldina — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

E-mail: natalja.bldina@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4301-2951>

Olga V. Polyakova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

E-mail: polyakovaov@kursksmu.net

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2717-6348>

Stanislav V. Gunov — Student of the Faculty of General Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

E-mail: gunov99@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9340-3850>

Рукопись получена: 20 мая 2024. Одобрена после рецензирования: 2 ноября 2024. Принята к публикации: 9 января 2025.

Received: 20 May 2024. Revised: 2 November 2024. Accepted: 9 January 2025.

УДК 613.7

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.159><https://elibrary.ru/VDKZXA>

Здоровье сна¹

Альбрехт П. А. Форстер¹, Эйс Й. В. ван Сомерен², Аллан И. Пак³, Рето Хубер⁴,
Маркус Х. Шмидт¹, Клаудио Л. А. Бассетти¹✉

¹ Бернский университет, Берн, Швейцария

² Нидерландский институт неврологии, Амстердам, Нидерланды

³ Пенсильванский университет, Филадельфия, США

⁴ Цюрихский университет, Цюрих, Швейцария

✉ claudio.bassetti@unibe.ch

Аннотация

Наряду с физическими упражнениями, умственной работой, диетой и социальной активностью сон является ключевым фактором здорового образа жизни, который занимает ее треть, но остается без внимания. В первой части этого обзора мы представляем современные знания о том, как сон способствует здоровью организма, мозга, психическому, профессиональному и общественному здоровью, а также творческой деятельности, продуктивности и благополучию. Во второй части мы обсуждаем, как хороший сон и скрининг нарушений сна и бодрствования могут способствовать улучшению здоровья и уменьшить бремя неврологических, психических, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений обмена веществ, а также онкологии. Мы также рассматриваем литературные данные по исследованию здоровья сна и представляем Бернский опросник о здоровье сна, новый и простой инструмент для оценки здоровья сна и скрининга циркадных расстройств сна и бодрствования в клинической практике.

Ключевые слова: здоровый сон, здоровье мозга, психическое здоровье, общественное здоровье, гигиена труда, обмен веществ, здоровье сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания, Бернский опросник о здоровье сна, циркадные расстройства сна и бодрствования

Благодарности. Мы благодарим Юлию ван дер Меер, Штефана Бауэр-Гамбелли и Елену Венц за полезное обсуждение дизайна Бернского опросника о здоровье сна.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Здоровье сна / А. П. А. Форстер, Э. Й. В. ван Сомерен, А. И. Пак [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 159–178. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.159>. EDN: <https://elibrary.ru/VDKZXA>. [Пер. с. англ.: Sleep Health / A. P. A. Vorster, E. J. W. van Someren, A. I. Pack [et al.] // Clinical and Translational Neuroscience. 2024. Vol. 8, Iss. 1, Art. No. 8. DOI: <https://doi.org/10.3390/ctn8010008>].

Sleep Health

Albrecht P. A. Vorster¹, Eus J. W. van Someren², Allan I. Pack³, Reto Huber⁴,
Markus H. Schmidt¹, Claudio L. A. Bassetti¹✉

¹ Перевод с английского языка Е. Р. Лебедевой: Vorster APA, van Someren EJW, Pack AI, Huber R, Schmidt MH, Bassetti CLA. Sleep Health. *Clinical and Translational Neuroscience*. 2024;8(1):8. DOI: <https://doi.org/10.3390/ctn8010008>.

¹ University of Bern, Bern, Switzerland

² Netherlands Institute for Neuroscience, Amsterdam, Netherlands

³ University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

⁴ University of Zurich, Zurich, Switzerland

✉ claudio.bassetti@unibe.ch

Abstract

Together with (physical and mental) exercise, diet, and social activities, sleep is a key health behavior that occupies one third of our lives, yet remains neglected. In the first part of this review, we present the current knowledge on how sleep promotes body, brain, mental, occupational, and social health as well as creativity, productivity, and well-being. In the second part, we discuss how good sleep and screening for sleep–wake disorders may improve health and reduce the burden of brain, mental, cardiovascular, metabolic disorders and cancer. We also review the literature on measurements of sleep health and present the Bernese Sleep Health Questionnaire, a new and simple tool to assess sleep health and screen for sleep–wake circadian disorders in clinical practice.

Keywords: sleep health, brain health, mental health, social health, occupational health, metabolism, cardiovascular health, cancer, Bernese Sleep Health Questionnaire, sleep–wake circadian disorders

Acknowledgments. We thank Julia van der Meer, Stefan Bauer-Gambelli and Elena Wenz for helpful discussion for the design of the Bernese Sleep Health Questionnaire.

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

For citation: Vorster APA, van Someren EJW, Pack AI, Huber R, Schmidt MH, Bassetti CLA. Sleep health. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):159–178. (Russ. Transl.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.159>. EDN: <https://elibrary.ru/VDKZXA>. Original of the paper: *Clinical and Translational Neuroscience*. 2024;8(1):8. DOI: <https://doi.org/10.3390/ctn8010008>.

© Форстер А. П. А., ван Сомерен Э. Й. В., Пак А. И., Хубер Р., Шмидт М. Х., Бассетти К. Л. А., 2024

© Лебедева Е. Р., перевод на русский язык, 2025

© Vorster A. P. A., van Someren E. J. W., Pack A. I., Huber R., Schmidt M. H., Bassetti C. L. A., 2024

© Lebedeva E. R., Russian Translation, 2025

1. Сон для мозга, психического здоровья, тела, профессионального и социального здоровья

По данным Всемирной организации здравоохранения, здоровье охватывает множество областей, включая физическое, психическое и социальное благополучие, а не просто отсутствие болезней или физических дефектов [1].

Сон является одной из четырех основ здоровья (рис. 1) [2–4], которые способствуют его укреплению и сохранению [5–7]. Однако как сон способствует сохранению и восстановлению здоровья?

1.1. Важность сна для обучения, памяти и когнитивных функций

Сон необходим для функций памяти [8, 9]. Во время бодрствования информация быстро кодируется и сначала поступает в гиппокамп. Во время медленного сна гиппокамп реактивирует недавние воспоминания для перераспределения и интеграции в существующий контекст корковой памяти, опосредованный несколькими механизмами, включая гиппокамп, таламические веретена, медленные колебания неокортикальной коры и норадренергическую активность. Считается, что воспроизведение гиппокампа способствует

трансформации гиппокамп-зависимой эпизодической памяти в схемоподобную неокортикальную [10]. Таким образом, воспоминания становятся воспроизведенными из контекста и похожими на схемы, что характеризует процесс, называемый «извлечением сути» [8]. Благодаря этому процессу генерируются надежные знания по мере того, как новый опыт сопоставляется с существующими следами памяти.

Из-за недостаточного сна функция памяти нарушается. Лишение или ограничение сна резко ухудшает исполнительную функцию, обработку информации, зрительно-пространственное восприятие, психомоторику и работоспособность [11]. Когнитивные нарушения по показателям памяти и общей когнитивной производительности возникают после нескольких лет работы с ночными сменами. При наличии работы с ночными сменами на протяжении более чем 10-летнего периода возникает снижение когнитивных способностей, которое может соответствовать 6,5-летнему возрастному снижению, что влияет на преждевременное старение мозга [12].



Рис. 1. Четыре главных фактора здоровья и долголетия. Обнаружено, что оптимальное употребление полезных для здоровья продуктов приводит к снижению смертности от всех причин на 56 %, в то время как потребление вредных продуктов связано с двукратным увеличением риска смертности от всех причин [2]. Метаанализ влияния физических упражнений показал, что у физически активных мужчин риск смертности от всех причин на 22 % ниже (отношение шансов (ОШ) — 0,78; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 0,72–0,84) по сравнению с умеренно активными мужчинами [3]. В проспективном когортном исследовании EPIC-Norfolk¹, включавшем в себя 25 639 участников, активное общение ассоциировалось с более низкой смертностью от всех причин (ОШ — 0,84; 95 % ДИ — 0,73–0,97). В исследовании, проведенном Британским биобанком, в котором приняло участие 282 443 субъекта, у людей с благоприятным режимом сна (четыре или пять из следующих критериев: хронотип по типу «жаворонка» (ранний), адекватная продолжительность сна, отсутствие бессонницы, храпа и чрезмерной дневной сонливости) риск смертности от всех причин был на 24 % ниже по сравнению с участниками с неблагоприятным режимом сна (один из критериев или их отсутствие) [4]

1.2. Сон для сохранения постоянства межнейрональной передачи

Считается, что сон играет центральную роль во взаимодействии между нейронами и межнейрональной передаче, что имеет решающее значение для стабильности сети ней-

¹ EPIC-Norfolk — Европейское проспективное исследование рака в графстве Норфолк (англ. European Prospective Investigation into Cancer — Norfolk). — Прим. ред.

ронов и баланса нейротрансмиттеров в мозге. Имеются данные о том, что сила синапсов увеличивается во время бодрствования и уменьшается (для синапсов, участвующих в фоновой активности) или увеличивается (для синапсов, связанных с конкретными задачами) во время сна [13, 14]. Благодаря этому процессу сон служит для сохранения целостности нейрональной сети, улучшая соотношение «сигнал — шум», а также поддерживает гомеостаз нейротрансмиттеров, что необходимо для обеспечения способности к обучению на протяжении всей жизни. Во время обучения плотность синаптических AMPA-рецепторов¹ увеличивается, в то время как во время последующего сна их плотность уменьшается [15]. В частности, быстрый сон, по-видимому, способствует снижению синаптической передачи и усиливает синаптическое торможение [16, 17]. Таким образом, быстрый сон, следующий за медленным, может уравнивать локальное повышение синаптической передачи с зависимым от сна процессом глобальной синаптической перестройки [10]. Повышенная возбудимость из-за отсутствия уменьшения передачи в синапсах может быть связана с развитием судорог. Показано, что нарушение дыхания во сне или недостаточный сон ухудшают контроль над судорожной активностью мозга из-за влияния на стабильность нейрональной сети [18].

1.3. Сон для очищения мозга от продуктов обмена

Считается, что сон способствует удалению нейротоксических продуктов обмена из мозга через глимфатическую систему — систему удаления отходов для очистки от белковых остатков, которые накапливаются во время бодрствования. Сон вызывает увеличение межклеточного нейронального пространства на 60 %, что способствует более быстрому обмену спинномозговой жидкости, способствуя, например, клиренсу β -амилоида [19, 20]. Дефектный глимфатический дренаж, опосредованный аквапорином-4, был связан с протеинопатиями [21] наряду с плохим качеством сна, его короткой продолжительностью и нарушениями дыхания или апноэ во сне. Апноэ во сне часто провоцирует чрезмерную дневную сонливость или выраженную фрагментацию сна, что повышает риск не только развития болезней Альцгеймера и Паркинсона, но и инсульта, а также способствует снижению когнитивных способностей [22–26]. Связь между сном и нейродегенеративными расстройствами дополнительно подчеркивается возникновением расстройства поведения во сне с быстрым движением глаз. Последнее является одним из самых ранних симптомов в продромальной фазе болезни Паркинсона и обнаруживается у 50–90 % пациентов с синуклеинопатиями [27]. Болезнь Паркинсона также связана с нарушением циркадианной ритмичности сна [28].

1.4. Сон для психического и социального здоровья

Общественное здоровье можно определить как способность взаимодействовать и формировать значимые отношения с другими людьми, поэтому оно имеет исключительное значение для нашего общества и благополучия. Ограничение сна до четырех часов даже в течение одной ночи уже снижает мотивацию к общению и уменьшает чувство благодарности и социальные связи [29]. Недостаток сна вызывает социальную изоляцию и одиночество [30]. Таким образом, недостаточный сон может привести к большей отдаленности друг от друга, увеличению социальной дистанции и способствовать ухудшению общественного здоровья. Неудивительно, что люди с бессонницей демонстрируют двукратный риск развития депрессии [31]. Бессонница может способствовать аллостатической перегрузке, т. е.

¹ AMPA — α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (англ. α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid). — Прим. ред.

разрушению систем организма из-за хронического стресса и жизненных событий, ухудшая нейропластичность мозга и иммунный ответ на фоне стресса. Это может способствовать развитию психических расстройств [32]. До 90 % пациентов с депрессией сообщают о нарушениях сна [33]. Примерно у половины пациентов с биполярным расстройством проявляются симптомы гиперсомнии [34]. Около $\frac{2}{3}$ пациентов с генерализованным тревожным расстройством и паническим расстройством сообщают о нарушениях сна [35,36]. Таким образом, нарушения сна негативно влияют на течение психических заболеваний и повышают риск рецидивов депрессивных эпизодов. Пренебрежение проблемами со сном при лечении депрессии увеличивает вероятность рецидива в три-шесть раз [37].

1.5. Сон для эндокринных функций и иммунного ответа

Гормон роста и пролактин в основном высвобождаются в ответ на сон [38]. Эти гормоны играют главную роль в поддержании здоровья костей, мышц и тканей. Гормон роста одновременно служит нейроэндокринным медиатором для иммунных клеток. Во время сна он создает провоспалительную эндокринную среду, которая необходима для формирования иммунологической памяти и эффективности прививок. Хороший сон помогает снизить риск заражения и улучшает исход инфекции, одновременно приостанавливая воспаление за счет регуляции высвобождения цитокинов [39].

Нарушение сна также связано с возникновением и прогрессированием онкологических заболеваний [40]. Также оно, по-видимому, влияет на опухолевое микроокружение, которое увеличивает способность опухолевых клеток расти и ускользать от иммунного надзора, способствуя прогрессированию опухоли [41]. Аналогичным образом бессонница является предиктором выживаемости у пациентов с впервые диагностированным раком легких. Фрагментированный сон при обструктивном апноэ сна связан с повышенной заболеваемостью раком и смертностью [42]. Консультирование по вопросам сна как мера в планах лечения рака, направленная на замедление его прогрессирования, является перспективным новым компонентом лечения [43].

1.6. Сон и обмен веществ в организме

Сон способствует нормализации уровня сахара в крови и сывороточных липидов (липопротеинов), восстанавливая чувствительность к инсулину [44]. Достаточный и качественный сон снижает риск развития сахарного диабета [45]. Следовательно, терапия с использованием постоянного давления в дыхательных путях (*англ.* Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) помогает улучшить гликемический контроль у пациентов с апноэ во сне [46]. Сон определяет секрецию гормонов голода и сытости грелина и лептина соответственно. Следовательно, достаточный сон помогает людям похудеть [47]. Достаточный сон снижает риск высокого уровня триглицеридов и низкого уровня липопротеинов высокой плотности у женщин, способствуя снижению сердечно-сосудистого риска [48]. Слишком короткая или длинная продолжительность сна связана с риском развития сахарного диабета, ожирения и дислипидемии [49]. У лиц, работающих посменно (ночные смены), наблюдается снижение чувствительности к инсулину почти на 60 %, что сопоставимо с увеличением веса на 20 кг [50].

1.7. Сон для здоровья сердечно-сосудистой системы

Артериальное давление находится на самом низком уровне во время глубокого сна и варьируется в зависимости от стадии сна [51], поскольку активность ренина плазмы связана с быстрым сном [52]. Ночное падение кровяного давления на 10–20 % во время сна сохраняет гибкость кровеносных сосудов и помогает предотвратить их повреждение. Уве-

личение продолжительности сна всего на 30 минут эффективно снижает кровяное давление [53]. Хороший сон может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний на 35 %, а также инсульта [54]. В то же время сон регулирует кроветворение и защищает от атеросклероза за счет правильного гипоталамического высвобождения гипокретина [55]. Это нейроиммунное взаимодействие связывает сон, иммунную функцию и сердечно-сосудистые заболевания. Таким образом, улучшение качества сна может представлять собой одну из профилактических стратегий для снижения воспалительного статуса и, следовательно, риска развития атеросклероза [56]. В недавнем исследовании в большой когорте Британского биобанка (*англ.* UK Biobank), насчитывающей почти 400 000 участников, нарушения сна были связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями [54]. В этой же когорте обнаружено, что показатель здоровья сна связан с развитием фибрилляции предсердий и сердечных аритмий [57]. Электрическая активность в сердце имеет 24-часовую ритмичность, и потенциально смертельные аритмии чаще возникают в определенное время суток. Работа с наличием ночных смен нарушает режим сна и может повысить восприимчивость к аритмиям [58]. Слишком короткая или длинная продолжительность сна и несвоевременный сон связаны с риском развития гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и атеросклероза [4, 49, 54, 59] (рис. 2).

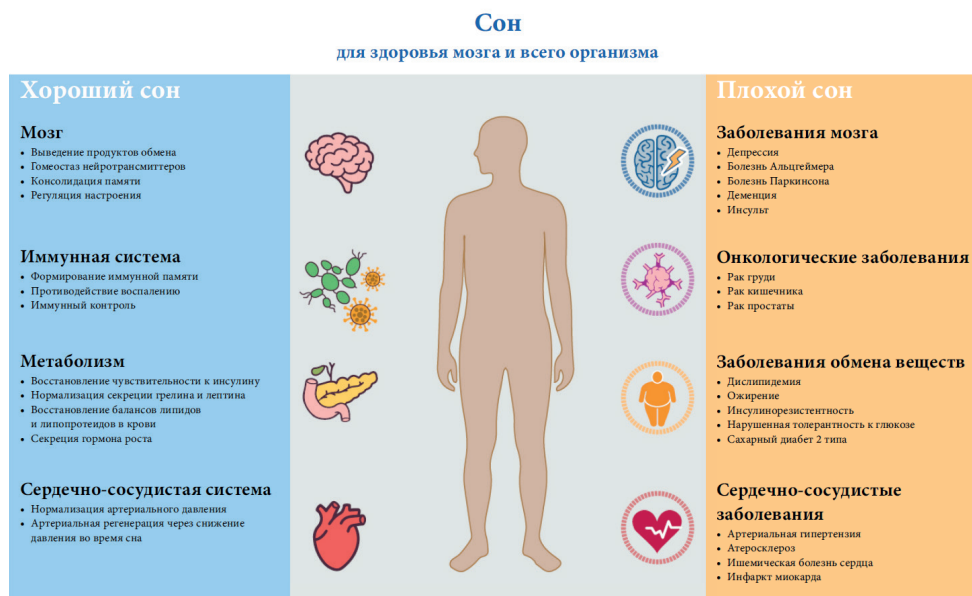


Рис. 2. Сон для здоровья мозга и всего организма [8, 19, 39, 49, 60–62]

2. Здоровый сон

2.1. Правильный сон

Как правильно спать? Как мы можем определить, подвержен ли человек риску развития нарушений сна или проблем со здоровьем в результате его поведения во время сна? Как мы можем исследовать здоровье сна, даже при отсутствии расстройства сна, по аналогии как мы можем измерить нормальное кровяное давление или пульс для здоровья сердечно-сосудистой системы? Существует потребность в простом инструменте для измерения и оценки здоровья сна человека, особенно в свете профилактики заболеваний, по аналогии с приборами для измерения артериального давления или скрининга депрессии.

2.2. Определение здоровья сна

В настоящее время очевидно, что одного показателя недостаточно для того, чтобы полностью оценить качество сна и его влияние на здоровье. Некоторые люди могут в основном страдать от недостатка сна, в то время как другие могут столкнуться с сочетанием проблем, таких как недостаточный и прерывистый сон, сопровождающийся нарушением дыхания. В таких случаях здоровье сна и общее состояние здоровья будут страдать серьезнее. В результате здоровье сна определяется как многомерная модель «сон — бодрствование», которая способствует физическому и психическому благополучию [63]. Это определение смещает акцент с изолированных симптомов и расстройств на их взаимодействие между собой. В отличие от симптомов и расстройств сна многомерное здоровье сна можно измерить как непрерывную переменную. Это позволяет оценить каждого человека в популяции независимо от состояния его здоровья.

2.3. Многомерные факторы здоровья сна на основе эмпирических данных

В настоящее время ведется дискуссия о том, какие факторы следует учитывать при создании оценки здоровья сна. Несколько независимых измерений здоровья сна были описаны и выделены в последние годы несколькими независимыми группами следующим образом: регулярность, удовлетворенность, уровень бодрствования — сонливости, время сна, эффективность сна (непрерывность — фрагментация), продолжительность, дыхание (храп) и беспорядочный сон [7, 54, 63–65] (рис. 3). Все эти показатели могут быть представлены независимо, дополнять друг друга или синергетически взаимодействовать, влияя на риски для здоровья и исходы. Важно отметить, что эти измерения не сильно связаны друг с другом [66]. Это означает, что каждое из этих измерений связано с результатами в отношении здоровья, хотя и с несколько разными результатами для каждого измерения.



Рис. 3. Восемь показателей здоровья сна

2.3.1. Продолжительность

Продолжительность сна, безусловно, является наиболее широко изученным аспектом здоровья сна и одним из первых упоминается, когда речь идет о хорошем сне. Тем не менее как слишком длинная, так и слишком короткая продолжительность сна связана с повышенным риском смертности, образуя U-образную кривую [67]. Интересно, что

смертность возрастает в большей степени с увеличением продолжительности сна. Продолжительность сна распределяется по Гауссу в популяции. Оптимальным количеством сна для большинства взрослых считается от 6 до 8 часов [68]. Пациенты со слишком короткой продолжительностью сна подвержены риску развития синдрома недостаточного сна, в то время как идиопатическая гиперсомния описывается у пациентов с чрезмерной продолжительностью сна.

2.3.2. Эффективность

Проблемы с инициацией и поддержанием сна (бессонница) являются одними из наиболее распространенных нарушений сна. В то время как некоторые короткие периоды бодрствования во время сна могут восприниматься как нормальные, длительная задержка засыпания или длительные пробуждения во время сна должны настораживать и имеют пагубные последствия.

Обнаружено, что эффективность сна ниже 83 % коррелирует с более высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и нарушением обмена веществ [69], в то время как эффективность сна ниже 75 % является одним из важных предикторов смертности от всех причин в течение 15 лет наблюдения [65]. В то же время очень высокая эффективность сна (повышенная сонливость) может указывать на наличие основной патологии сна [70].

Консолидированный сон необходим для разрешения эмоционального стресса в течение ночи [71], способствует выздоровлению от депрессии и снижает риск новых депрессивных эпизодов [72].

Консолидированный сон (а не его продолжительность) предсказывает благоприятные исходы для здоровья, включая долголетие и низкий уровень патологии болезни Альцгеймера [73].

Плохая эффективность сна может сопровождаться (а может и не сопровождаться) повышенной фрагментацией сна (нарушением непрерывности сна), т. е. большим количеством пробуждений. Фрагментация сна, даже при отсутствии его потери, может усиливать дневную сонливость, ухудшать психомоторную работоспособность, вызывать дефицит внимания и памяти, а также нарушать гомеостаз глюкозы [74–76]. Оптигенетически индуцированная фрагментация сна на животных моделях подтверждает, что минимальная единица непрерывного сна имеет решающее значение для нормальной работы мозга независимо от общего времени сна [77], в то время как низкая эффективность сна увеличивает смертность, высокий уровень фрагментации сна связан с повышенной слабостью (утомляемостью) [78].

Фрагментация сна может быть измерена с помощью индексов возбуждения и движения, скорости перехода фазы сна или индекса падения амплитуды пульсовой волны [79]. Низкая эффективность сна может быть в первую очередь вызвана чрезмерно длительным временем отхода ко сну пропорционально потребности в нем, фрагментированный сон может быть вызван различными причинами, такими как нарушение дыхания во сне, периодические движения конечностей, стресс, шум, боль и эндокринные причины (приливы во время менопаузы или гипогликемия).

2.3.3. Регулярность и синхронизация циркадных ритмов

Нарушения времени отхода ко сну вечером и вставания утром сами по себе могут быть связаны с более высоким риском смертности [59]. На самом деле регулярность сна, по-видимому, является более сильным предиктором риска смертности, чем его продолжительность [80].

Укрепление циркадианных ритмов становится все более важным, поскольку наше современное общество не получает достаточного количества дневного света и ведет более нерегулярный образ жизни [81]. Более 1,5 часов дневного света в день могут хорошо поддерживать здоровье мозга и всего организма, увеличивая циркадианную амплитуду, поддерживая регулярный сон и продвигая циркадианные фазы. Таким образом, большее время, проведенное на открытом воздухе в течение дня, связано с более низкими шансами рецидивирующего большого депрессивного расстройства в течение жизни и использованием антидепрессантов, меньшей усталостью, более ранними хронотипами, следовательно, большей легкостью подъема по утрам и хорошим сном [82].

Хронотерапевтическая поддержка регулярности ритма сна и бодрствования становится все более актуальной в пожилом возрасте для преодоления ослабевающей внутренней силы гипоталамических часов головного мозга [83] и может быть усилена когнитивными, поведенческими и хронобиологическими вмешательствами, которые способствуют регулярному сну и в фазе с циркадианным окном сна [84]. Однако регулярность сна серьезно нарушается при любой форме посменной работы и ночных сменах.

2.3.4. Время отхода ко сну

Обязательным условием хорошего сна является правильное время отхода ко сну. Очень важно спать в фазе с циркадианным окном сна. Время отхода ко сну больше всего нарушается при ночных сменах. Однако является причиной снижения смертности у людей «утреннего типа», т. к. они просыпаются в соответствии с циркадианными часами [85]. Несвоевременный отход ко сну может вызвать последствия, влияющие на здоровье, особенно у пациентов с синдромом задержки фазы сна, вынужденных работать рано утром.

2.3.5. Бдительность и сонливость в дневное время

Чрезмерная дневная сонливость имеет несколько серьезных последствий, связанных со здоровьем, и относится к способности поддерживать бдительность в течение дня. Чрезмерная дневная сонливость является сильным предиктором плохого качества сна или недостаточного сна. Показано, что участники с чрезмерной дневной сонливостью имели в 2,85 раза больший риск сердечно-сосудистой смерти [86].

2.3.6. Удовлетворенность (воспринимаемое качество) сна

Качество сна (а не его продолжительность) является самым сильным предиктором психического здоровья и благополучия среди молодых людей [87]. Хорошее качество сна может снизить риск и тяжесть нейродегенеративных и психических расстройств [73, 88].

2.3.7. Хорошее дыхание

Нарушение дыхания во сне является наиболее распространенным расстройством сна. Обнаружено, что храп (не апноэ во сне) является независимым фактором риска для сердечно-сосудистого здоровья [54]. Процент времени сна с насыщением кислородом <90 % (T90) является одним из наиболее важных прогностических показателей смертности [89].

2.3.8. Нарушение сна

Дополнительные расстройства сна, такие как ночные кошмары, парасомнии (снохождение, сноговорение, нарушения пищевого поведения во сне) и синдром беспокойных ног, относятся к риску для здоровья сами по себе и не полностью представлены другими измерениями [64]. Например, парасомнии представляют риск падений и травм, в то время как расстройство поведения во сне с быстрыми движениями глаз является очень ранним признаком прогрессирующей α -синуклеопатии [90]. Ночные кошмары повышают риск суицида [91].

2.4. Доказательства в пользу концепции здоровья сна

После введения термина «здоровье сна» в 2014 г. Д. Дж. Бюсси (*англ.* D. J. Buysse) [63] в нескольких исследованиях применялась оценка здоровья сна, чтобы связать его с другими показателями здоровья. В этих работах, как правило, присуждался один балл за измерение сна. Исследования показали, что общий балл значительно коррелирует с психологическим дистрессом [92]; заболеваемостью сердечно-сосудистыми заболеваниями [54]; смертностью от всех причин, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [4]; аритмиями [57]; исходом психического заболевания [93]; риском развития делирия [94]; повышением массы тела [95]; смертностью от всех причин [65]. Р. Фурихата и др. (*англ.* R. Furihata et al.; 2017) обнаружили связь с сопутствующей депрессией, просто посмотрев на количество случаев плохого сна. Кроме того, в течение 6 лет они обнаружили взаимосвязь между здоровьем сна и вероятностью развития депрессии. С. Б. Дасс и др. (*англ.* S. B. Duss et al.; 2023) обнаружили, что индекс бремни сна, основанный на нарушениях дыхания во сне, бессоннице, тяжести синдрома беспокойных ног и продолжительности сна, предсказывал рецидивирующие сердечно-сосудистые события и смерть у пациентов с инсультом и транзиторной ишемической атакой [97]. Таким образом, измерение здоровья сна может быть важной стратегией профилактики заболеваний и может помочь обеспечить обратную связь с пациентами относительно их общего поведения во время сна и состояния здоровья. Это подчеркивается тем, что плохое состояние сна показало самую сильную независимую связь с плохим самовосприятием состояния здоровья в репрезентативной испанской когорте из 4 385 человек [98].

2.5. Отсутствие линейной комбинации размеров

Маловероятно, что здоровье сна представляет риск или защиту как линейная комбинация измерений. До сих пор неясно, должны ли мы оценивать продолжительность так же, как регулярность, бдительность и эффективность. На самом деле весьма вероятно, что некоторые измерения могут иметь больший вес в одном измерении, чем другие. Кроме того, существует множество различных последствий для здоровья. Таким образом, некоторые параметры могут представлять больший риск для определенных показателей здоровья, чем другие. Например, фрагментация или регулярность сна может быть более чувствительной к депрессии, чем к сердечно-сосудистым заболеваниям. По этой причине важно оценивать все аспекты сна для всех заболеваний, а не сосредотачиваться на отдельных аспектах здоровья сна при определенных заболеваниях или исходах для здоровья.

2.6. Измерение здоровья сна

Здоровье сна можно измерить с помощью количественных характеристик сна, которые связаны с физическим, психическим и нейроповеденческим благополучием. Эти параметры сна можно просто оценить с помощью коротких анкет, дневников сна в сочетании с актиграфией (умные часы или фитнес-трекеры) или портативной электроэнцефалографией или полисомнографией.

Примерами анкетных исследований являются опросник Ru_SATED Д. Дж. Бюсси [99], или исследования с использованием комплексной оценки сна на основе вопросов о сне, заданных в Британском биобанке [54], или индекс здоровья сна Национального фонда сна (*англ.* National Sleep Foundation Sleep Health Index) [64]. В последнее время валидизированы пороговые значения для опросника Ru_SATED в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений обмена веществ [69].

Здоровье сна можно достоверно оценить с помощью актиграфии. М. Л. Уоллес (*англ.* M. L. Wallace et al.; 2021) провели факторный анализ измерений актиграфии здоровья сна [66] и обнаружили самые высокие факторные нагрузки по следующим показателям: время (средняя точка от начала сна до пробуждения), эффективность (среднее время от начала сна до пробуждения), продолжительность (среднее время от начала сна до пробуждения), бдительность — сонливость (среднее количество минут сна в день) и регулярность (стандартное отклонение средней точки от начала сна до пробуждения). В будущем здоровье сна можно будет надежно измерять и отслеживать с помощью потребительских фитнес-трекеров. Последние знания и достижения о здоровье сна просто должны быть реализованы и разумно продемонстрированы потребителю.

Полисомнография (ПСГ) считается окончательным методом измерения сна, поскольку она позволяет оценить его архитектуру. Тем не менее показатели метода не всегда могут точно отражать типичный режим сна человека по следующим причинам:

- 1) ПСГ обычно проводится только в течение одной ночи, поэтому не учитывает высокую повседневную изменчивость, например в отношении индекса «апноэ — гипопноэ» [100];
- 2) ПСГ, как правило, проводится в клинических условиях, сильно отличающихся от домашней обстановки (другое положение во время сна из-за другого матраса; «эффект первой ночи»; другое время отхода ко сну и процедура перед сном, без алкоголя, курения и перекусов; прикрепление к кабелям), что способно изменить количество пробуждений и привычный состав стадий сна;
- 3) ПСГ часто не проводится в предпочтительное для человека время циркадного сна, особенно в отношении людей позднего типа, что может повлиять на латентность сна, а также на состав его стадий.

ПСГ способна точно измерять стадии сна, пробуждения, дыхание, электрокардиографию, потенциальную потерю мышечной массы во время быстрого сна и многое другое, но не может измерить некоторые важнейшие области сна, особенно регулярность, ритмичность и общую удовлетворенность сном. Тем не менее ПСГ необходима для диагностики нарушений сна, таких как нарколепсия, расстройство поведения во время быстрого сна или гипермоторная эпилепсия, связанная со сном. В отличие от этого дневники сна и анкеты предлагают последовательное ежедневное отслеживание субъективного сна человека и, следовательно, привычного режима сна человека. Это делает их хорошо подходящими для всестороннего охвата всех аспектов здоровья сна. Эти инструменты также более доступны и экономичны по сравнению с актиграфией.

В последние годы описано несколько независимых измерений здоровья сна, и их независимое влияние подтверждено несколькими независимыми группами: регулярность, удовлетворенность, бодрствование — сонливость, время, эффективность (непрерывность — фрагментация), продолжительность, дыхание (храп) и беспорядочный сон [54, 63, 64, 92].

2.7. Бернский опросник о здоровье сна

Рекомендуется одновременно оценивать размеры сна и нарушения сна и бодрствования в рамках рутинных оценок [7]. С этой целью разработан новый опросник — Бернский опросник о здоровье сна (*англ.* Bernese Sleep Health Questionnaire, BSHQ) (рис. 4), — который в настоящее время проходит апробацию в качестве простого инструмента для быстрой оценки состояния сна и скрининга циркадных расстройств сна и бодрствования в клинической практике (официальную версию на немецком, итальянском и французском языках см. в дополнительном материале, рис. S1).

Бернский опросник о здоровье сна (BSHQ)

Дата:						
Заполнен: ☐ пациентом ☐ родственником ☐ врачом или медсестрой		Номер пациента:				
Фамилия:						
Имя, отчество:		Дата рождения:				
N1: Сколько часов Вы спите ночью? _____ часов (например, 8,5 часов)		Никогда или редко	1–3 раза в месяц	1–2 раза в неделю	3–5 раз в неделю	>5 раз в неделю
N2: Сколько времени Вы обычно проводите в постели? _____ часов (например, 9,5 часов)						
N3: Я считаю, что я отношусь по своему хронобиотипу:						
☐ определенно к «утреннему типу» ☐ больше к «утреннему», чем «вечернему типу»						
☐ определенно к «вечернему типу» ☐ больше к «вечернему», чем «утреннему типу»						
N4: Посменная работа (ночные смены):						
☐ да, в настоящее время ☐ раньше, в течение последних 7 лет ☐ нет, никогда						
N5: Есть ли у Вас впечатление, что Вы страдаете нарушениями сна? ☐ Да ☐ Нет						
Ответьте на все вопросы, что было для Вас типичным за последние 3 месяца						
1. Я храплю						
2. Я дремлю или засыпаю днем, когда не должен (например, во время работы, чтения или вождения)						
3. Я чувствую слабость, усталость, изнеможение или недостаток энергии в течение дня						
4. У меня проблемы с засыпанием или пробуждением ночью в течение 30 минут и более						
5. Я принимаю препараты, которые помогают мне заснуть						
6. Я дремлю (сплю) днем						
7. Мое время отхода ко сну и время бодрствования варьируется день ото дня более чем на 2 часа						
8. Когда я пытаюсь расслабиться вечером или заснуть ночью, у меня возникают неприятные, беспокойные ощущения в ногах, которые можно облегчить ходьбой или движением						
9. Мне сказали, что я хожу, разговариваю, ем, веду себя странно или агрессивно во время сна						
10. Мне снятся кошмары						
11. Моя повседневная деятельность затруднена из-за проблем со сном						
Пол: ☐ мужской ☐ женский ☐ небинарный человек Возраст: _____ Окружность шеи: _____ см Рост: _____ см Вес: _____ кг ↓ ИМТ: ☐ <25 ☐ 25–30 ☐ >30 Артериальная гипертензия: ☐ да ☐ нет Курение: ☐ да, более 5 сигарет в день ☐ нет ☐ да, изредка Алкоголь: ☐ каждый день ☐ 3–6 раз в неделю ☐ 1–2 раза в неделю ☐ редко или никогда						

Рис. 4. BSHQ для экспресс-оценки его здоровья и скрининга циркадных расстройств сна и бодрствования¹. Оценка состояния сна: продолжительность — N1; коэффициент полезного действия — $N1/N2 \times 100$ и вопрос 4; хронотип — N3; регулярность — вопрос 7; удовлетворение — вопрос 11. Скрининг нарушений сна: апноэ во сне — оценка NoSAS ≥ 8 ; бессонница — вопрос 4, низкая эффективность сна N1/N2; утомляемость — вопрос 3 или 11, часто связана с использованием снотворных препаратов (вопрос 5) и дневной сонливостью (вопрос 6); синдром беспокойных ног — вопрос 8; посменная работа (ночные смены) — N4; парасомнии — вопрос 9; ночные кошмары — вопрос 10. Скрининг нарушений бодрствования, последствий циркадных расстройств сна и бодрствования: дневная сонливость — вопрос 2; усталость — вопрос 3; нарушения деятельности в дневное время — вопрос 11

¹ NoSAS — от *англ.* Neck Circumference, Obesity, Snoring, Age, Sex (окружность шеи, ожирение, храп, возраст, пол); ИМТ — индекс массы тела. Деятельность «Международного общественного движения ЛГБТ» и его структурных подразделений признана экстремистской и запрещена на территории России. — *Прим. ред.*

BSHQ учитывает основные аспекты сна (продолжительность, эффективность, время, регулярность и удовлетворенность), а также скрининг нарушений сна и бодрствования (бессонница, апноэ во сне, гиперсонливость (чрезмерная дневная сонливость, дремота), синдром беспокойных ног, сменная работа и парасомнии) и усталость. Риск апноэ во сне у пациента оценивается с помощью валидизированной шкалы NoSAS [101]. Анкета использует дифференцированные, поддающиеся количественной оценке ответы (никогда или редко, 1–3 раза в месяц, 1–2 раза в неделю, 3–5 раз в неделю, более 5 раз в неделю) и может быть заполнена пациентом в течение 2 минут. Все вопросы задаются от первого лица с использованием валидизированных анкет [102, 103].

2.8. Рекомендации по улучшению сна

Показатели здоровья сна могут быть использованы в качестве ориентира при принятии профилактических мер, чтобы улучшить общее состояние здоровья населения, а не просто лечить больных людей. Следующие восемь простых рекомендаций повысят осведомленность и улучшат здоровье сна:

- 1) продолжительность сна: спите 6–8 часов в день;
- 2) эффективность: ограничьте время пребывания в постели до средней продолжительности сна и вставайте с постели ночью, если бодрствуете более 30 минут;
- 3) регулярность: ложитесь спать и вставайте в одно и то же время каждый день (± 30 минут) и соблюдайте режим отхода ко сну;
- 4) время: спите ночью в соответствии с вашим хронотипом («жаворонок» — «сова»); ложитесь спать только тогда, когда хотите спать; ложитесь спать позже, когда латентность сна составляет >30 минут;
- 5) бодрствование: высыпайтесь ночью и обратитесь за профессиональной помощью для устранения причин усталости и дневной сонливости (например, апноэ во сне, недостаточность сна);
- 6) удовлетворенность сном: обратитесь за профессиональной помощью, если вы не чувствуете себя отдохнувшим после сна;
- 7) дыхание: лечите храп и нарушения дыхания, связанные со сном;
- 8) нарушение сна: обратитесь за профессиональной помощью при нарушениях сна и бодрствования; выявите триггеры парасомнии и при необходимости защитите спальню соответствующим образом (плотные шторы и др.).

3. Заключение

Несмотря на то что треть нашей жизни мы проводим во сне, значение сна для поддержания хорошего здоровья остается недооцененным, а возможности сна недостаточно используются для укрепления здоровья и профилактики заболеваний. Все больше данных свидетельствует о том, что здоровью сна следует уделять столько же внимания, сколько диете, физическим упражнениям и другим факторам, укрепляющим здоровье. Для быстрой и надежной оценки состояния сна и скрининга его нарушений в клинической практике необходимы новые и простые инструменты (например, BSHQ, представленный в этой работе). Ожидается, что систематическая пропаганда здорового сна, включая оценку и лечение циркадных расстройств сна и бодрствования, будет способствовать укреплению здоровья и благополучия, а также снижению бремени мозговых, психических, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений обмена веществ и онкологических заболеваний, а также связанных с ними расходов.

Основные тезисы

1. Сон так же важен для мозга, психического и телесного здоровья, как физические упражнения, диета и общение. Хорошее качество сна связано с продолжительностью сна, непрерывностью сна, адекватным временем и регулярностью ночного отхода ко сну и пробуждения.
2. Известно, что расстройства сна и бодрствования, включая бессонницу и апноэ во сне, являются факторами риска для развития заболеваний организма, мозга, психических и неврологических заболеваний, таких как депрессия, деменция, инсульт, гипертония, ожирение, диабет и онкологические заболевания. Большинство нарушений сна и бодрствования можно диагностировать с помощью точных коротких опросников.
3. Здоровье сна включает в себя различные параметры, такие как продолжительность, эффективность, регулярность, время, бдительность, удовлетворенность, дыхание во время сна и беспорядочный сон, и может быть оценено с помощью опросников, дневников сна, актиграфии, полисомнографии и других тестов сна и бодрствования.
4. Исследование показателей сна и улучшение состояния сна должно стать важной стратегией профилактики заболеваний и улучшения общего состояния здоровья.

Дополнительные материалы. Следующую вспомогательную информацию можно скачать по адресу: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ctn8010008/s1> (Рис. S1. Бернский опросник о здоровье сна на немецком, французском и итальянском языках).

Вклад авторов. Разработка концепции — А. П. А. Форстер и К. Л. А. Бассетти; написание черновика рукописи — А. П. А. Форстер; визуализация — А. П. А. Форстер; написание рукописи, рецензирование и редактирование — А. П. А. Форстер, К. Л. А. Бассетти, Э. Й. В. ван Сомерен, А. И. Пак, Р. Хубер и М. Х. Шмидт; научное руководство — К. Л. А. Бассетти. Все авторы ознакомились и согласились с опубликованной в журнале *Clinical and Translational Neuroscience* версией рукописи.

Supplementary materials. The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ctn8010008/s1> (Fig. S1. Bernese Sleep Health Questionnaire in German, French and Italian title).

Author contributions. Conceptualization — A. P. A. Vorster and C. L. A. Bassetti; writing (original draft preparation) — A. P. A. Vorster; visualization — A. P. A. Vorster; writing (review and editing) — A. P. A. Vorster, C. L. A. Bassetti, E. J. W. van Someren, A. I. Pack, R. Huber and M. H. Schmidt; supervision — C. L. A. Bassetti. All authors have read and agreed with the version of the manuscript published in *Clinical and Translational Neuroscience*.

Список источников | References

1. World Health Organization. *Constitution of the World Health Organization*. Geneva: WHO; 1946. Available from: <https://clck.ru/3G44R9> (accessed 22 December 2023).
2. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Lampousi AM, Knuppel S, Iqbal K, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;105(6):1462–1473. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.153148>.
3. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: An updated meta-analysis with different intensity categories. *International Journal of Sports Medicine*. 2009;30 (3):213–224. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1128150>.

4. Zhou T, Yuan Y, Xue Q, Li X, Wang M, Ma H, et al. Adherence to a healthy sleep pattern is associated with lower risks of all-cause, cardiovascular and cancer-specific mortality. *Journal of Internal Medicine*. 2021; 291(1):64–71. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13367>.
5. Bassetti CLA, Endres M, Sander A, Crean M, Subramaniam S, Carvalho V, et al. The European Academy of Neurology Brain Health Strategy: One brain, one life, one approach. *European Journal of Neurology*. 2022; 29(9):2559–2566. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.15391>.
6. Bassetti CLA, Heldner MR, Adorjan K, Albanese E, Allali G, Arnold M, et al. The Swiss Brain Health Plan. *Clinical and Translational Neuroscience*. 2023;7(4):38. DOI: <https://doi.org/10.3390/ctn7040038>.
7. Lim DC, Najafi A, Afifi L, Bassetti C, Buysse DJ, Han F, et al. The need to promote sleep health in public health agendas across the globe. *The Lancet Public Health*. 2023;8(10):e820–e826. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(23\)00182-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00182-2).
8. Klinzing JG, Niethard N, Born J. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nature Neuroscience*. 2019;22:1598–1610. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0467-3>.
9. Vorster AP, Born J. Sleep and memory in mammals, birds and invertebrates. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015;50:103–119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.09.020>.
10. Brodt S, Inostroza M, Niethard N, Born J. Sleep — a brain-state serving systems memory consolidation. *Neuron*. 2023;111(7):1050–1075. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.03.005>.
11. Lowe CJ, Safati A, Hall PA. The neurocognitive consequences of sleep restriction: A meta-analytic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;80:586–604. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.010>.
12. Marquie JC, Tucker P, Folkard S, Gentil C, Ansiau D. Chronic effects of shift work on cognition: Findings from the VISAT longitudinal study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2015;72:258–264. DOI: <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101993>.
13. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*. 2006;10(1):49–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002>.
14. Timofeev I, Chauvette S. Sleep slow oscillation and plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*. 2017;44: 116–126. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.03.019>.
15. Miyamoto D, Marshall W, Tononi G, Cirelli C. Net decrease in spine-surface GluA1-containing AMPA receptors after post-learning sleep in the adult mouse cortex. *Nature Communications*. 2021;12:2881. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23156-2>.
16. Li W, Ma L, Yang G, Gan WB. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nature Neuroscience*. 2017;20:427–437. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.4479>.
17. Hayama T, Noguchi J, Watanabe S, Takahashi N, Hayashi-Takagi A, Ellis-Davies GC, et al. GABA promotes the competitive selection of dendritic spines by controlling local Ca²⁺ signaling. *Nature Neuroscience*. 2013;16:1409–1416. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.3496>.
18. Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Sleep and Breathing*. 2017;21:263–270. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1391-3>.
19. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):1016–1024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30318-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30318-1).
20. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: A review. *Gerontology*. 2018;65(2):106–119. DOI: <https://doi.org/10.1159/000490349>.
21. Hoshi A, Tsunoda A, Tada M, Nishizawa M, Ugawa Y, Kakita A. Expression of aquaporin 1 and aquaporin 4 in the temporal neocortex of patients with Parkinson's disease. *Brain Pathology*. 2017;27(2):160–168. DOI: <https://doi.org/10.1111/bpa.12369>.
22. Gottlieb E, Landau E, Baxter H, Werden E, Howard ME, Brodtmann A. The bidirectional impact of sleep and circadian rhythm dysfunction in human ischaemic stroke: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2019;45:54–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.03.003>.
23. Carvalho DZ, St Louis EK, Knopman DS, Boeve BF, Lowe VJ, Roberts RO, et al. Association of excessive daytime sleepiness with longitudinal beta-amyloid accumulation in elderly persons without dementia. *JAMA Neurology*. 2018;75(6):672–680. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0049>.
24. Fan L, Xu W, Cai Y, Hu Y, Wu C. Sleep duration and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2019; 20(12):1480–1487.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.06.009>.
25. Jaussent I, Bouyer J, Ancelin ML, Berr C, Foubert-Samier A, Ritchie K, et al. Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly. *Sleep*. 2012;35(9):1201–1207. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.2070>.
26. Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65(9):1442–1446. DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000183056.89590.0d>.
27. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo A, Luppi PH, Plazzi G, et al. REM sleep behaviour disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:19. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0016-5>.

28. Leng Y, Musiek ES, Hu K, Cappuccio FP, Yaffe K. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *The Lancet Neurology*. 2019;18 (3):307–318. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30461-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30461-7).
29. Palmer CA, John-Henderson NA, Bawden H, Massey A, Powell SL, Hilton A, et al. Sleep restriction reduces positive social emotions and desire to connect with others. *Sleep*. 2023;46(6): zsa265. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa265>.
30. Ben Simon E, Walker MP. Sleep loss causes social withdrawal and loneliness. *Nature Communications*. 2018;9:3146. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05377-0>.
31. Baglioni C, Spiegelhalder K, Nissen C, Riemann D. Clinical implications of the causal relationship between insomnia and depression: How individually tailored treatment of sleeping difficulties could prevent the onset of depression. *EPMA Journal*. 2011;2:287–293. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13167-011-0079-9>.
32. Palagini L, Hertenstein E, Riemann D, Nissen C. Sleep, insomnia and mental health. *Journal of Sleep Research*. 2022;31(4): e13628. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsr.13628>.
33. Cunningham JEA, Shapiro CM. Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia (CBT-I) to treat depression: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2018;106:1–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.12.012>.
34. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: Seeking synchrony, harmony, and regulation. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(7):820–829. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08010098>.
35. Arriaga F, Paiva T, Matos-Pires A, Cavaglia F, Lara E, Bastos L. The sleep of non-depressed patients with panic disorder: A comparison with normal controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1996;93(3):191–194. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb10630.x>.
36. Fuller KH, Waters WF, Binks PG, Anderson T. Generalized anxiety and sleep architecture: A polysomnographic investigation. *Sleep*. 1997;20(5):370–376. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/20.5.370>.
37. Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2002;27(4):241–247. PMID: <https://pubmed.gov/12174733>.
38. Holl RW, Hartman ML, Veldhuis JD, Taylor WM, Thorner MO. Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man: Correlation with sleep stages. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991;72(4):854–861. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-72-4-854>.
39. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiological Reviews*. 2019;99(3):1325–1380. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>.
40. Walker WH 2nd, Borniger JC. Molecular mechanisms of cancer-induced sleep disruption. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(11):2780. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20112780>.
41. Cubillos-Zapata C, Hernandez-Jimenez E, Avendano-Ortiz J, Toledano V, Varela-Serrano A, Fernandez-Navarro I, et al. Obstructive sleep apnea monocytes exhibit high levels of vascular endothelial growth factor secretion, augmenting tumor progression. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018(1):7373921. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7373921>.
42. Hernandez-Jimenez E, Cubillos-Zapata C, Toledano V, de Diego RP, Fernandez-Navarro I, Casitas R, et al. Monocytes inhibit NK activity via TGF-beta in patients with obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*. 2017;49(6):1602456. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02456-2016>.
43. Papadopoulos D, Papadoudis A, Kiagia M, Syrigos K. Nonpharmacologic interventions for improving sleep disturbances in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2018;55 (5):1364–1381.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.12.491>.
44. Leproult R, Deliens G, Gilson M, Peigneux P. Beneficial impact of sleep extension on fasting insulin sensitivity in adults with habitual sleep restriction. *Sleep*. 2015;38(5):707–715. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.4660>.
45. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(2):414–420. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc09-1124>.
46. Martinez-Ceron E, Fernandez-Navarro I, Garcia-Rio F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Reviews*. 2016;25:121–130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.03.002>.
47. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Annals of Internal Medicine*. 2010;153(7):435–441. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-7-201010050-00006>.
48. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep*. 2008;31(5):645–652. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/31.5.645>.
49. Kwok CS, Kontopantelis E, Kuligowski G, Gray M, Muhyaldeen A, Gale CP, et al. Self-reported sleep duration and quality and cardiovascular disease and mortality: A dose-response meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(15): e008552. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008552>.

50. Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes*. 2014;63(6):1860–1869. DOI: <https://doi.org/10.2337/db13-1546>.
51. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Medicine Reviews*. 2012;16(2):151–166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.04.003>.
52. Schussler P, Yassouridis A, Uhr M, Kluge M, Bleninger P, Holsboer F, et al. Sleep and active renin levels — interaction with age, gender, growth hormone and cortisol. *Neuropsychobiology*. 2010;61(3):113–121. DOI: <https://doi.org/10.1159/000279301>.
53. Haack M, Serrador J, Cohen D, Simpson N, Meier-Ewert H, Mullington JM. Increasing sleep duration to lower beat-to-beat blood pressure: A pilot study. *Journal of Sleep Research*. 2013;22(3):295–304. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsr.12011>.
54. Fan M, Sun D, Zhou T, Heianza Y, Lv J, Li L, et al. Sleep patterns, genetic susceptibility, and incident cardiovascular disease: A prospective study of 385 292 UK Biobank participants. *European Heart Journal*. 2019;41(11):1182–1189. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz849>.
55. McAlpine CS, Kiss MG, Rattik S, He S, Vassalli A, Valet C, et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis. *Nature*. 2019;566:383–387. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0948-2>.
56. Vallat R, Shah VD, Redline S, Attia P, Walker MP. Broken sleep predicts hardened blood vessels. *PLoS Biology*. 2020;18(6): e3000726. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000726>.
57. Li X, Zhou T, Ma H, Huang T, Gao X, Manson JE, et al. Healthy sleep patterns and risk of incident arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(12):1197–1207. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.023>.
58. Hayter EA, Wehrens SMT, Van Dongen HPA, Stangherlin A, Gaddameedhi S, Crooks E, et al. Distinct circadian mechanisms govern cardiac rhythms and susceptibility to arrhythmia. *Nature Communications*. 2021;12:2472. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22788-8>.
59. Cribb L, Sha R, Yiallourou S, Grima NA, Cavuoto M, Baril AA, et al. Sleep regularity and mortality: A prospective analysis in the UK Biobank. *eLife*. 2023;12:RP88359. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.88359>.
60. Schmid SM, Hallschmid M, Schultes B. The metabolic burden of sleep loss. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(1):52–62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70012-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70012-9).
61. Wu L, Sun D, Tan Y. A systematic review and dose-response meta-analysis of sleep duration and the occurrence of cognitive disorders. *Sleep and Breathing*. 2018;22:805–814. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1527-0>.
62. Kecklund G, Axelsson J. Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ*. 2016;355:i5210. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i5210>.
63. Buysse DJ. Sleep health: Can we define it? Does it matter? *Sleep*. 2014;37(1):9–17. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.3298>.
64. Knutson KL, Phelan J, Paskow MJ, Roach A, Whiton K, Langer G, et al. The National Sleep Foundation's Sleep Health Index. *Sleep Health*. 2017;3(4):234–240. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2017.05.011>.
65. Wallace ML, Coleman TS, Mentch LK, Buysse DJ, Graves JL, Hagen EW, et al. Physiological sleep measures predict time to 15-year mortality in community adults: Application of a novel machine learning framework. *Journal of Sleep Research*. 2021;30(6): e13386. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsr.13386>.
66. Wallace ML, Yu L, Buysse DJ, Stone KL, Redline S, Smagula SF, et al. Multidimensional sleep health domains in older men and women: An actigraphy factor analysis. *Sleep*. 2021;44(2):zsaa181. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa181>.
67. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2010;33(5):585–592. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/33.5.585>.
68. Shen X, Wu Y, Zhang D. Nighttime sleep duration, 24-hour sleep duration and risk of all-cause mortality among adults: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Scientific Reports*. 2016;6:21480. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep21480>.
69. Brindle RC, Yu L, Buysse DJ, Hall MH. Empirical derivation of cutoff values for the sleep health metric and its relationship to cardiometabolic morbidity: Results from the Midlife in the United States (MIDUS) study. *Sleep*. 2019;42(9): zsz116. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz116>.
70. Wallace ML, Lee S, Hall MH, Stone KL, Langsetmo L, Redline S, et al. Heightened sleep propensity: A novel and high-risk sleep health phenotype in older adults. *Sleep Health*. 2019;5(6):630–638. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2019.08.001>.
71. Wassing R, Lakbila-Kamal O, Ramautar JR, Stoffers D, Schalkwijk F, Van Someren EJW. Restless REM sleep impedes overnight amygdala adaptation. *Current Biology*. 2019;29(14):2351–2358.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.06.034>.

72. Blanken TF, Borsboom D, Penninx BW, Van Someren EJ. Network outcome analysis identifies difficulty initiating sleep as a primary target for prevention of depression: A 6-year prospective study. *Sleep*. 2020;43(5):zsz288. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz288>.
73. Musiek ES, Bhimasani M, Zangrilli MA, Morris JC, Holtzman DM, Ju YS. Circadian rest-activity pattern changes in aging and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurology*. 2018;75(5):582–590. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4719>.
74. Benkirane O, Delwiche B, Mairesse O, Peigneux P. Impact of sleep fragmentation on cognition and fatigue. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(23):15485. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192315485>.
75. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest*. 2010;137(1):95–101. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.09-0791>.
76. Laffan A, Caffo B, Swihart BJ, Punjabi NM. Utility of sleep stage transitions in assessing sleep continuity. *Sleep*. 2010;33(12):1681–1686. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/33.12.1681>.
77. Rolls A, Colas D, Adamantidis A, Carter M, Lanre-Amos T, Heller HC, et al. Optogenetic disruption of sleep continuity impairs memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(32):13305–13310. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1015633108>.
78. Guida JL, Alfini AJ, Gallicchio L, Spira AP, Caporaso NE, Green PA. Association of objectively measured sleep with frailty and 5-year mortality in community-dwelling older adults. *Sleep*. 2021;44(7):zsab003. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab003>.
79. Solelhac G, Sánchez-de-la-Torre M, Blanchard M, Berger M, Hirotsu C, Immler T, et al. Pulse wave amplitude drops index: A biomarker of cardiovascular risk in obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023;207(12):1620–1632. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1223OC>.
80. Windred DP, Burns AC, Lane JM, Saxena R, Rutter MK, Cain SW, et al. Sleep regularity is a stronger predictor of mortality risk than sleep duration: A prospective cohort study. *Sleep*. 2024;47(1):zsad253. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad253>.
81. Foster RG. Sleep, circadian rhythms and health. *Interface Focus*. 2020;10(3):20190098. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsfs.2019.0098>.
82. Burns AC, Saxena R, Vetter C, Phillips AJK, Lane JM, Cain SW. Time spent in outdoor light is associated with mood, sleep, and circadian rhythm-related outcomes: A cross-sectional and longitudinal study in over 400,000 UK Biobank participants. *Journal of Affective Disorders*. 2021;295:347–352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.056>.
83. Van Someren EJ, Riemersma RF, Swaab DF. Functional plasticity of the circadian timing system in old age: Light exposure. *Progress in Brain Research*. 2002;138:205–231. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(02\)38080-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(02)38080-4).
84. Dekker K, Benjamins JS, Maksimovic T, Filardi M, Hofman WF, van Straten A, et al. Combined internet-based cognitive-behavioral and chronobiological intervention for insomnia: A randomized controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2020;89(2):117–118. DOI: <https://doi.org/10.1159/000503570>.
85. Fishbein AB, Knutson KL, Zee PC. Circadian disruption and human health. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(19):e148286. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI148286>.
86. Li J, Covassin N, Bock JM, Mohamed EA, Pappoppula LP, Shafi C, et al. Excessive daytime sleepiness and cardiovascular mortality in US adults: A NHANES 2005–2008 follow-up study. *Nature and Science of Sleep*. 2021;13:1049–1059. DOI: <https://doi.org/10.2147/NSS.S319675>.
87. Wickham SR, Amarasekara NA, Bartonicek A, Conner TS. The big three health behaviors and mental health and well-being among young adults: A cross-sectional investigation of sleep, exercise, and diet. *Frontiers in Psychology*. 2020;11:579205. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.579205>.
88. Van Someren EJW. Brain mechanisms of insomnia: New perspectives on causes and consequences. *Physiological Reviews*. 2021;101(3):995–1046. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00046.2019>.
89. Labarca G, Gower J, Lamperti L, Dreyse J, Jorquera J. Chronic intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea: A narrative review from pathophysiological pathways to a precision clinical approach. *Sleep and Breathing*. 2020;24:751–760. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01967-4>.
90. Högl B, Stefani A, Videnovic A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration — an update. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14:40–55. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.157>.
91. Bernert RA, Joiner TE. Sleep disturbances and suicide risk: A review of the literature. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2007;3(6):735–743. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S1248>.
92. DeSantis AS, Dubowitz T, Ghosh-Dastidar B, Hunter GP, Buman M, Buysse DJ, et al. A preliminary study of a composite sleep health score: Associations with psychological distress, body mass index, and physical functioning in a low-income African American community. *Sleep Health*. 2019;5(5):514–520. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2019.05.001>.

93. Dong L, Martinez AJ, Buysse DJ, Harvey AG. A composite measure of sleep health predicts concurrent mental and physical health outcomes in adolescents prone to eveningness. *Sleep Health*. 2019;5(2):166–174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2018.11.009>.
94. Ulsa MC, Xi Z, Li P, Gaba A, Wong PM, Saxena R, et al. Association of poor sleep burden in middle age and older adults with risk for delirium during hospitalization. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2021; 77(3):507–516. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glab272>.
95. Kline CE, Chasens ER, Bizhanova Z, Sereika SM, Buysse DJ, Imes CC, et al. The association between sleep health and weight change during a 12-month behavioral weight loss intervention. *International Journal of Obesity*. 2021;45:639–649. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00728-8>.
96. Furihata R, Hall MH, Stone KL, Ancoli-Israel S, Smagula SF, Cauley JA, et al; Study of Osteoporotic Fractures Research. An aggregate measure of sleep health is associated with prevalent and incident clinically significant depression symptoms among community-dwelling older women. *Sleep*. 2017;40(3):zsw075. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw075>.
97. Duss SB, Bernasconi C, Steck A, Brill AK, Manconi M, Dekkers M, et al. Multiple sleep-wake disturbances after stroke predict an increased risk of cardio-cerebrovascular events or death: A prospective cohort study. *European Journal of Neurology*. 2023;30(6):1696–1705. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.15784>.
98. Dalmases M, Benitez I, Sapina-Beltran E, Garcia-Codina O, Medina-Bustos A, Escarabill J, et al. Impact of sleep health on self-perceived health status. *Scientific Reports*. 2019;9:7284. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43873-5>.
99. Benitez I, Roure N, Pinilla L, Sapina-Beltran E, Buysse DJ, Barbe F, et al. Validation of the satisfaction, alertness, timing, efficiency and duration (SATED) questionnaire for sleep health measurement. *Annals of the American Thoracic Society*. 2020;17(3):338–343. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201908-628OC>.
100. Janssen H, Venekamp LN, Peeters GAM, Pijpers A, Pevernagie DAA. Management of insomnia in sleep disordered breathing. *European Respiratory Review*. 2019;28(153):190080. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0080-2019>.
101. Duarte RLM, Rabahi MF, Magalhaes-da-Silveira FJ, de Oliveira ESTS, Mello FCQ, Gozal D. Simplifying the screening of obstructive sleep apnea with a 2-item model, no-apnea: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018;14(7):1097–1107. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.7202>.
102. Klingman K, Jungquist C, Perlis M. Introducing the sleep disorders symptom checklist-25: A primary care friendly and comprehensive screener for sleep disorders. *Sleep Medicine Research*. 2017;8(1):17–25. DOI: <https://doi.org/10.17241/smr.2017.00010>.
103. Ferri R, Lanuzza B, Cosentino FI, Iero I, Tripodi M, Spada RS, et al. A single question for the rapid screening of restless legs syndrome in the neurological clinical practice. *European Journal of Neurology*. 2007; 14(9):1016–1021. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01862.x>.

Информация об авторах

Альбрехт П. А. Форстер — департамент неврологии, междисциплинарный центр сна, бодрствования, эпилепсии, Университетская больница Берна (Инзельшпиталь), Бернский университет, Берн, Швейцария.

E-mail: albrecht.vorster@insel.ch

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0452-4325>

Эйс Й. В. ван Сомерен — департамент сна и когнитивных функций, Нидерландский институт неврологии, Амстердам, Нидерланды.

E-mail: e.van.someren@nin.knaw.nl

Аллан И. Пак — отдел медицины сна, департамент медицины, Медицинская школа Перельмана, Пенсильванский университет, Филадельфия, США.

E-mail: pack@mail.med.upenn.edu

Рето Хубер — центр детского развития, Университетская детская больница Цюриха, Цюрихский университет, Цюрих, Швейцария.

E-mail: reto.huber@kispi.uzh.ch

Маркус Х. Шмидт — департамент неврологии, междисциплинарный центр сна, бодрствования, эпилепсии, Университетская больница Берна (Инзельшпиталь), Бернский университет, Берн, Швейцария.

E-mail: markus.schmidt@insel.ch

Клаудио Л. А. Бассетти — департамент неврологии, междисциплинарный центр сна, бодрствования, эпилепсии, Университетская больница Берна (Инзельшпиталь), Бернский университет, Берн, Швейцария.

E-mail: claudio.bassetti@unibe.ch
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4535-0245>

Информация о переводчике

Елена Разумовна Лебедева — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; руководитель, Международный медицинский центр «Европа-Азия», Екатеринбург, Россия.

E-mail: cosmos@k66.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2463-7113>.

Information about the authors

Albrecht P. A. Vorster — Department of Neurology, Interdisciplinary Sleep-Wake-Epilepsy-Center, Bern University Hospital (Inselspital), University of Bern, Bern, Switzerland.

E-mail: albrecht.vorster@insel.ch
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0452-4325>

Eus J. W. van Someren — Interdisciplinary Sleep-Wake-Epilepsy-Center, Netherlands Institute for Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

E-mail: e.van.someren@nin.knaw.nl

Allan I. Pack — Division of Sleep Medicine, Department of Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.

E-mail: pack@mail.med.upenn.edu

Reto Huber — Child Development Center, University Children's Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland.

E-mail: reto.huber@kispi.uzh.ch

Markus H. Schmidt — Department of Neurology, Interdisciplinary Sleep-Wake-Epilepsy-Center, Bern University Hospital (Inselspital), University of Bern, Bern, Switzerland.

E-mail: markus.schmidt@insel.ch

Claudio L. A. Bassetti  — Department of Neurology, Interdisciplinary Sleep-Wake-Epilepsy-Center, Bern University Hospital (Inselspital), University of Bern, Bern, Switzerland.

E-mail: claudio.bassetti@unibe.ch
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4535-0245>

Information about the translator

Elena R. Lebedeva — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Head, International Medical Center "Europe-Asia", Ekaterinburg, Russia.

E-mail: cosmos@k66.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2463-7113>

