



Н.в. Павлов

PAVLOV UNIVERSITY

THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Uchyonye zapiski Pervogo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXX · № 1 · 2023

SAINT PETERSBURG
2023

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени академика И. П. ПАВЛОВА

УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ

Первого Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXX · № 1 · 2023

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2023

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –

Багненко Сергей Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора –

Звартау Эдвин Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, главный научный сотрудник Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Полушин Юрий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь –

Хрусталева Максим Борисович – кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Артемьева Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Байков Вадим Валентинович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, руководитель научно-клинического центра патоморфологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранцевич Евгений Робертович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беженарь Виталий Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беляков Николай Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; главный научный сотрудник, ФГНУ «Институт экспериментальной медицины» Санкт-Петербург, Россия; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Беркович Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вечерковская Мария Фёдоровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Витрищак Алина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вишняков Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вознюк Игорь Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, главный внештатный специалист-невролог, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Гиндина Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, заведующий лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Гребнев Геннадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, главный стоматолог Минобороны России, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Гудзь Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный травматолог-ортопед МЧС России, заслуженный врач РФ, заведующий отделом травматологии и ортопедии клиники № 2, ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никитина» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Добронравов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дулаев Александр Кайсинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии и ортопедии, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Журавлева Галина Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры генетики и биотехнологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Зайчулина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела абдоминальной онкологии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Зубарева Анна Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Иванов Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Исаева Елена Рудольфовна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кветная Ася Степановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Клюковкин Константин Сергеевич – доктор медицинских наук, проректор по послевузовскому образованию, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Корольков Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Крупницкий Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела аддиктологии, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

Кулагин Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, директор научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Анатолий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе – врач-терапевт, клиника научно-клинического исследовательского центра, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Максим Анатольевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лопатина Екатерина Валентиновна – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии нормальной, ведущий научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лукина Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, руководитель Научно-клинического центра лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Матвеев Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «МВФД № 1», Санкт-Петербург, Россия

Моисеев Иван Сергеевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Незнов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петрищев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петухова Наталья Витальевна – кандидат биологических наук, руководитель Научно-исследовательского центра биоинформатики Научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Потапчук Алла Аскольдовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пчелина Софья Николаевна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия; руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пушкин Александр Сергеевич – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резник Олег Николаевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; руководитель Санкт-Петербургского координационного центра органного донорства, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

Рыбакова Маргарита Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Рябова Марина Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семенов Михаил Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии им. А. А. Лимберга, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Симаходский Анатолий Семёнович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом неонатологии, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской хирургии и педиатрии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Скоромец Тарас Александрович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заместитель начальника по нейрореабилитации реабилитационного центра, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Соколов Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом нейрофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; старший научный сотрудник лаборатории кортико-висцеральной физиологии, ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Соловьева Светлана Леонидовна – доктор психологических наук, профессор, профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Спасов Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

Сперанская Александра Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Суханов Илья Михайлович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакологии поведения, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии аддитивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тец Виктор Вениаминович – академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Тишков Артем Валерьевич – кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и информатики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Томсон Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тотолян Арег Артемович – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Улитин Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии с курсом нейрофизиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Холявин Андрей Иванович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией стереотаксических методов, ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия

Цед Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии, руководитель 2-го травматолого-ортопедического отделения, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Черемилло Владислав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шелехова Ксения Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой пат. анатомии факультета ДПО, ЧОУВО «СПбМСИ», Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шулешова Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шелкова Ольга Юрьевна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской психологии и психофизиологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Эмануэль Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Яременко Андрей Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Э. К. Айламазян – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

С. Х. Аль-Шукри – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)

А. М. Дыгай – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (г. Томск, Россия)

С. Б. Середенин – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва, Россия)

А. А. Скоромец – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

М. М. Соловьев – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)

И. С. Фрейдлин – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Н. А. Яицкий – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Г. Г. Лежава – д-р мед. наук, проф. (г. Тбилиси)

Jan M. van Ree (Нидерланды)

F. De Rosa (Италия)

George E. Woody (США)

James A. Hoxie (США)

Ian Frank (США)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko, Dr. Sci. (Med.), prof.
Academician, Russian Academy of Sciences

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), prof.

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

Assistant Editor –

M. B. Khrustalev, Cand. Sci. (Med.)

A. S. Artemyeva – Cand. Sci. (Med.)
V. V. Baykov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. I. Baranova – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Barantsevich – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. F. Bezhenar – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. A. Belyakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
O. A. Berkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. F. Vecherkovskaya – Cand. Sci. (Med.)
A. A. Vitrischak – Cand. Sci. (Med.)
N. I. Vishniakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. A. Voznyuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. L. Gindina – Dr. Sci. (Med.)
G. A. Grebnev – Dr. Sci. (Med.), prof.
Yu. V. Gudz – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. A. Dobronravov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. K. Dulaev – Dr. Sci. (Med.), prof.
G. A. Zhuravlyova – Dr. Sci. (Biol.)
M. S. Zainulina – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zakharenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zubareva – Dr. Sci. (Med.)
A. M. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. M. Ilkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Isaeva – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. A. Karpishchenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. S. Kvetnaya – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. S. Klyukovkin – Dr. Sci. (Med.)
A. Yu. Korolkov – Dr. Sci. (Med.)
E. M. Krupitsky – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. D. Kulagin – Dr. Sci. (Med.)
A. G. Kucher – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. A. Kucher – Dr. Sci. (Med.)
D. A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. V. Lopatina – Dr. Sci. (Biol.)
O. V. Lukina – Dr. Sci. (Med.)
S. V. Matveev – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. S. Moiseev – Dr. Sci. (Med.)
N. G. Neznanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. N. Petrishchev – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. V. Petukhova – Cand. Sci. (Biol.)
A. A. Potapchuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. N. Pchelina – Dr. Sci. (Biol.)
A. S. Pushkin – Dr. Sci. (Biol.)
O. N. Reznik – Dr. Sci. (Med.)
M. G. Rybakova – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. A. Ryabova – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. G. Semjonov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. S. Simakhodcsiy – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. Yu. Sokolov – Dr. Sci. (Med.)
S. L. Solovieva – Dr. Sci. (Psych.), prof.
A. A. Spasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Speranskaya – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. M. Sukhanov – Dr. Sci. (Med.)
V. V. Tetz – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. V. Tishkov – Cand. Sci. (Phys.-Math.)
V. V. Tomson – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Totolian – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
V. I. Trofimov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. Yu. Ullitin – Dr. Sci. (Med.)
Yu. S. Khalimov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. I. Kholiavin – Dr. Sci. (Med.)
A. N. Tsed – Dr. Sci. (Med.)
V. U. Cherebillo – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. V. Shelekhova – Dr. Sci. (Med.)
E. V. Shliakhto – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
N. V. Shuleshova – Dr. Sci. (Med.), prof.
O. Yu. Shchelkova – Dr. Sci. (Psych.), prof.
V. L. Emanuel – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. I. Yarjomenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

EDITORIAL COUNCIL

E. K. Ailamazyan – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Saint Petersburg, Russia)
S. Kh. Al-Shukri – Dr. Sci. (Med.), prof.
(Saint Petersburg, Russia)
A. M. Dygai – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Tomsk, Russia)
S. B. Seredenin – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Moscow, Russia)
A. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Saint Petersburg, Russia)
M. M. Soloujov – Dr. Sci. (Med.), prof.
(Saint Petersburg, Russia)

I. S. Freidlin – Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member,
Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)
N. A. Yaitsky – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician,
(Saint Petersburg, Russia)
G. G. Lezhava – prof. (Tbilisi)
Jan M. van Ree (Netherlands)
F. De Rosa (Italy)
George E. Woody (USA)
James A. Hoxie (USA)
Ian Frank (USA)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

СОДЕРЖАНИЕ

Организация здравоохранения

Корноухова Л. А., Иванов А. М., Белевитин А. Б., Эмануэль В. Л.

ПОРЯДОК АККРЕДИТАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ НА СООТВЕТСТВИЕ ТРЕБОВАНИЯМ СТАНДАРТА ГОСТ Р ИСО 15189-2015 «ЛАБОРАТОРИИ МЕДИЦИНСКИЕ. ЧАСТНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ И КОМПЕТЕНТНОСТИ» В НАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ АККРЕДИТАЦИИ	10
---	----

Моисеенко В. Е., Павловский А. В., Гранов Д. А., Кочорова Л. В., Вишняков Н. И., Хижа В. В.,
Язенок А. В., Ширшова Н. Ю., Соловьева Л. А.

АНАЛИЗ ВИДОВ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПАЦИЕНТАМ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА ЗА ПЕРИОД С 2014 г. ПО 2020 г.	19
--	----

Оригинальные работы

Поляков И. С., Порханов В. А., Коваленко А. Л., Гилевич И. В., Понкина О. Н., Зима В. С.,
Карал-оглы Д. Д., Орлов С. В., Сотниченко А. С., Завгородняя А. Г.

ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ	27
--	----

Беркович О. А., Ионова Ж. И., Ду Ц., Беляева О. Д., Баженова Е. А., Мирошникова В. В.,
Пчелина С. Н., Драчева К. В., Клиценко О. А.

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D И ВАРИАНТЫ TAQI, BSMI И ARAI ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ДЕБЮТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ В РАЗЛИЧНОМ ВОЗРАСТЕ	37
--	----

Давыдова В. Г., Полякова А. А., Бежанишвили Т. Г., Баранова Е. И., Гудкова А. Я.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРА НАСЛЕДСТВЕННОСТИ	50
---	----

Багненко Е. С.

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ НАРУШЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОК КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ	62
--	----

Петрова Н. Г.

ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫЙ ТРАВМАТИЗМ: ПСИХОЛОГО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ	71
---	----

Наблюдения из практики

Джалилова З. Ш., Гаврилова Е. А., Яковлев А. А., Смочилин А. Г.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ CADASIL-СИНДРОМА У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19	78
---	----

Правила для авторов.....	86
--------------------------	----

CONTENTS

Health care organization

Kornoukhova L. A., Ivanov A. M., Belevitin A. B., Emanuel V. L.

THE PROCEDURE FOR ACCREDITATION OF MEDICAL LABORATORIES
FOR COMPLIANCE WITH THE REQUIREMENTS OF GOST R ISO 15189-2015
«MEDICAL LABORATORIES. PARTICULAR REQUIREMENTS FOR QUALITY
AND COMPETENCE» IN THE NATIONAL ACCREDITATION SYSTEM10

Moiseenko V. E., Pavlovsky A. V., Granov D. A., Kochorova L. V., Vishnjakov N. I., Hizha V. V.,
Yazenok A. V., Shirshova N. Ju., Solovyova L. A.

ANALYSIS OF TYPES OF MEDICAL INTERVENTIONS FOR PATIENTS
WITH PANCREATIC ADENOCARCINOMA IN HOSPITALS OF SAINT PETERSBURG
FOR THE PERIOD FROM 2014 TO 202019

Original papers

Polyakov I. S., Porhanov V. A., Kovalenko A. L., Gilevich I. V., Ponkina O. N., Zima V. S.,
Karat-ogly D. D., Orlov S. V., Sotnichenko A. S., Zavgorodnyaya A. G.

POSSIBILITIES OF CELL THERAPY IN THORACIC SURGERY27

Bercovich O. A., Ionova Zh. I., Du J., Belyaeva O. D., Bazhenova E. A., Miroshnikova V. V.,
Pchelina S. N., Dracheva K. V., Klitsenko O. A.

VITAMIN D LEVELS AND TAQI, BSMI AND APAI VARIANTS OF THE VITAMIN D
RECEPTOR GENE IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH DISEASE DEBUT
AT DIFFERENT AGES37

Davydova V. G., Poliakova A. A., Bezhanishvili T. G., Baranova E. I., Gudkova A. Ya.

CLINICAL FEATURES OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY DEPENDING
ON THE HEREDITARY FACTOR50

Bagnenko E. S.

PSYCHOSOCIAL FACTORS OF PSYCHOLOGICAL MALADAPTATION
IN FEMALE PATIENTS OF A COSMETOLOGY CLINIC62

Petrova N. G.

ROAD TRAFFIC INJURIES: PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL ASPECTS71

Observation from practice

Dzhalilova Z. Sh., Gavrilova E. A., Yakovlev A. A., Smochilin A. G.

A CLINICAL CASE OF CADASIL SYNDROME IN A PATIENT AFTER A NEW
CORONAVIRUS INFECTION COVID-1978

Regulations for authors.....86



© СС 0 Коллектив авторов, 2023
УДК 616-074 : 006.03
DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-10-18

Л. А. Корноухова^{1,2}, А. М. Иванов^{2,3}, А. Б. Белевитин¹, В. Л. Эмануэль²

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ПОРЯДОК АККРЕДИТАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ НА СООТВЕТСТВИЕ ТРЕБОВАНИЯМ СТАНДАРТА ГОСТ Р ИСО 15189-2015 «ЛАБОРАТОРИИ МЕДИЦИНСКИЕ. ЧАСТНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ И КОМПЕТЕНТНОСТИ» В НАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ АККРЕДИТАЦИИ

Поступила в редакцию 16.09.2022 г.; принята к печати 19.05.2023 г.

Резюме

Введение. В лаборатории должна функционировать система управления качеством лабораторных исследований.

Целью является анализ требований нормативной документации, связанных с аккредитацией медицинских лабораторий в Национальной системе аккредитации, на соответствие ГОСТ Р ИСО 15189-2015.

Методы и материалы. Проведен ретроспективный анализ требований национальных и отраслевых стандартов, связанных с медицинскими лабораториями.

Результаты. Нормативное регулирование деятельности Национальной системы аккредитации основано на строгом соответствии требованиям международных правил. Положения нормативных актов Минэкономразвития являются приоритетными для Федеральной службы по аккредитации. Соискателям необходимо соответствовать не только ГОСТ Р ИСО 15189-2015, но и критериям аккредитации Национальной системы аккредитации. Несоблюдение требований, связанных с прослеживаемостью результатов измерений, неопределенностью измерений при калибровках и правил при оформлении протоколов, влечет отказ в аккредитации или приостановление ее действия. Обязательно предоставлять сведения о результатах деятельности, включая сведения о выданных отчетах (протоколах) с приложением электронного документа «в виде электронного образа (скан-копии) документа» с использованием ФГИС, об изменении состава своих работников и их компетентности, изменениях технической оснащенности в области аккредитации, о временном отсутствии сотрудника. Опыт работы в области аккредитации сотрудников нуждается в документальном подтверждении. Участие в программах проверки квалификации в области аккредитации является критерием компетентности лаборатории и подтверждения достоверности выдаваемых лабораториями результатов измерений. Важно соблюдать строго определенные сроки подачи документов для подтверждения компетентности. Подача заявления во внеурочное время приводит к отказу.

Заключение. Рекомендовать участие в добровольной аккредитации необходимо для лабораторий, проводящих исследования на межгосударственном уровне. Необходимо сформировать государственную политику в области качества лабораторной диагностики, основанную на ГОСТ Р ИСО 15189-2015, и сформулировать ее в формате федерального закона. Формируемая цепочка метрологической прослеживаемости должна включать референтные, калибровочные и рутинные лаборатории. Необходимо внесение в нормативную базу Национальной системы аккредитации изменений и уточнений с учетом особенностей медицинских лабораторий.

Ключевые слова: система менеджмента качества, 15189, аккредитация медицинских лабораторий

Для цитирования: Корноухова Л. А., Иванов А. М., Белевитин А. Б., Эмануэль В. Л. Порядок аккредитации медицинских лабораторий на соответствие требованиям стандарта ГОСТ Р ИСО 15189-2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности» в национальной системе аккредитации. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(1):10 – 18. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-10-18.

* **Автор для связи:** Любовь Александровна Корноухова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kornouchova@mail.ru.

Lubov A. Kornoukhova^{1,2}, Andrey M. Ivanov^{2,3}, Aleksandr B. Belevitin¹, Vladimir L. Emanuel²

¹ City Consultation and Diagnostic Center № 1, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

³ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

THE PROCEDURE FOR ACCREDITATION OF MEDICAL LABORATORIES FOR COMPLIANCE WITH THE REQUIREMENTS OF GOST R ISO 15189-2015 «MEDICAL LABORATORIES. PARTICULAR REQUIREMENTS FOR QUALITY AND COMPETENCE» IN THE NATIONAL ACCREDITATION SYSTEM

Received 16.09.2022; accepted 19.05.2023

Summary

Introduction. The laboratory should have a quality management system for laboratory research.

The **objective** was to analyze the requirements of regulatory documentation related to the accreditation of medical laboratories in the National Accreditation System for compliance with GOST R ISO 15189-2015.

Methods and materials. A retrospective analysis of the requirements of national and industry standards related to medical laboratories was carried out.

Results. The policy management of the activities of the National Accreditation System is based on strict compliance with the requirements of international rules. The provisions of the regulations of the Ministry of Economic Development are a priority for the Federal Accreditation Service. Applicants must comply not only with GOST R ISO 15189-2015, but also with the accreditation criteria of the National Accreditation System. Failure to comply with the requirements related to the traceability of measurement results, measurement uncertainty during calibrations and rules for registration of protocols, entails refusal of accreditation or suspension of its validity.

It is mandatory to provide information on the results of activities, including information on issued reports (protocols) with the attachment of an electronic document «in the form of an electronic image (scanned copy) of the document» using the Federal State Information System, about changes in the composition of its employees and their competence, changes in technical equipment in the field of accreditation, about the temporary absence of an employee. Work experience in the field of employee accreditation needs to be documented. Participation in qualification verification programs in the field of accreditation is a criterion of laboratory competence and confirmation of the reliability of measurement results issued by laboratories. It is important to observe strictly defined deadlines for submitting documents to confirm competence. Submitting an application outside of school hours leads to refusal.

Conclusion. It is necessary to recommend participation in voluntary accreditation for laboratories conducting research at the interstate level. It is necessary to form a state policy in the field of quality of laboratory diagnostics based on GOST R ISO 15189-2015 and formulate it in the format of a federal law. The formed chain of metrological traceability should include reference, calibration and routine laboratories. It is necessary to introduce changes and clarifications into the regulatory framework of the National Accreditation System, taking into account the peculiarities of medical laboratories.

Keywords: quality management system, 15189, accreditation of medical laboratories

For citation: Kornoukhova L. A., Ivanov A. M., Belevitin A. B., Emanuel V. L. The Procedure for Accreditation of Medical Laboratories for Compliance with the Requirements of GOST R ISO 15189-2015 «Medical Laboratories. Particular Requirements for Quality and Competence» in the National Accreditation System. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(1):10–18. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-10-18.

* **Corresponding author:** Lubov A. Kornoukhova, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: kornoukhova@mail.ru.

Приказом МЗ РФ от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований» (с изменениями и дополнениями) определено, что в лаборатории должна функционировать система управления качеством лабораторных исследований [1]. Данная система должна базироваться на требованиях нормативной документации Министерства здравоохранения РФ, национальных стандартов и включает в себя как внутренний и внешний контроль качества, так и контроль качества и безопасности медицинской деятельности.

Аккредитация медицинских лабораторий в добровольной сфере подтверждения соответствия в Национальной системе аккредитации на соответствие требованиям стандарта ГОСТ Р ИСО 15189-2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности» (далее ГОСТ Р ИСО 15189-2015 [2]) стала доступна с 1 января 2022 г. Национальная система аккредитации дейст-

вует под эгидой Международного сотрудничества по аккредитации лабораторий ILAC (International Laboratory Accreditation Cooperation, ILAC, URL: <http://ilac.org/>), направленной на создание глобальной сети лабораторий «для развития международного сотрудничества в целях содействия развитию торговли» [3]. Для каких медицинских лабораторий рекомендовано участие в добровольной аккредитации?

Основной целью статьи является анализ требований нормативной документации, связанных с аккредитацией медицинских лабораторий, и определение проблемных вопросов системы качества и безопасности медицинской деятельности.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Проведен ретроспективный анализ требований национальных и отраслевых стандартов, связанных с медицинскими лабораториями [2, 4–38].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Федеральным законом от 28.12.2013 г. № 412-ФЗ «Об аккредитации в национальной системе аккредитации» (далее № 412-ФЗ [23]) определено, что «Аккредитация в национальной системе аккредитации осуществляется в целях обеспечения доверия к результатам оценки соответствия и создания условий для взаимного признания государствами — торговыми партнерами Российской Федерации результатов оценки соответствия». Нормативное регулирование деятельности Национальной системы аккредитации осуществляется большим перечнем документов, основанных на строгом соответствии требованиям международных правил [23–36].

Положения нормативных актов Минэкономразвития и федерального законодательства являются приоритетными для Федеральной службы по аккредитации при принятии решения о соответствии аккредитуемых лиц критериям аккредитации, эти требования частично отсутствуют в ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 и ГОСТ Р ИСО 15189-2015.

Критерии аккредитации установлены в соответствии с Приказом Минэкономразвития России от 26.10.2020 г. № 707 «Об утверждении критериев аккредитации и перечня документов, подтверждающих соответствие заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации» (далее — приказ Минэкономразвития № 707 [24]) на основании международных стандартов. В документе определены обязательные требования по стандартизации для лабораторий, связанные с прослеживаемостью результатов измерений, неопределенностью измерений при калибровках и правилах при оформлении протоколов [24, 31–33]. Несоблюдение этих требований влечет отказ в аккредитации или приостановление ее действия, что определяется отдельным приказом Минэкономразвития России [29].

Особенное внимание уделяется системе управления документацией в разрезе хранения и архивирования документов [24]. Необходимо обратить внимание на хранение документов, представленных заказчиками для проведения исследований, в течение 3 лет со дня выдачи результатов. В условиях медицинской лаборатории длительное хранение бланков заказов и статистических талонов потребует дополнительных мест хранения.

Необходимо учитывать обязательность предоставления сведений о результатах деятельности, включая сведения о выданных отчетах (протоколах) с приложением электронного документа с использованием федеральной государственной информационной системы — в течение 5 рабочих дней; об изменении состава своих работников, в том числе о временном отсутствии сотрудника (отпуск, больничный лист), и их компетентности — в течение 10 рабочих дней; изменениях техниче-

ской оснащенности в области аккредитации — в течение 10 рабочих дней [23].

В критериях аккредитации определены общие требования и к компетентности персонала для каждой функции, влияющей на результаты лабораторной деятельности [24]. Опыт работы по исследованиям должен составлять не менее 2 лет в целях обязательного подтверждения (оценки) соответствия лабораторий. В случае если в лаборатории выполняются работы «по исследованиям (испытаниям) и измерениям, в отношении которых законодательством Российской Федерации установлены требования о наличии аккредитации в национальной системе аккредитации, — не менее одного года». Допускается привлечение к выполнению работ лиц — стажеров, за исключением подписания документов о результатах исследований, при условии выполнения ими работ под контролем лиц, отвечающих требованиям. Этими сотрудниками «должно обеспечиваться проведение исследований (испытаний) и измерений по не менее чем половине включенных в область аккредитации международных, региональных, национальных (государственных) стандартов». Аккредитованной лаборатории не запрещено выполнение исследований вне области аккредитации, они должны отдельным образом учитываться. Например, нельзя в одном журнале фиксировать исследования в области аккредитации и вне, записи необходимо вести в разных журналах.

Для медицинских лабораторий планируется предусмотреть отдельные критерии для аккредитации, дополнить требования по стандартизации в отношении проверки квалификации [34, 35]. Опыт работы в области аккредитации персонала нуждается в документальном подтверждении, учитывается место получения практического опыта и длительность выполнения работ, указанных в области аккредитации. Необходимо наличие документов, подтверждающих опыт работы. В отличие от испытательных лабораторий допускается как работа по основному месту работы, так и по совместительству.

Участие в программах проверки квалификации посредством межлабораторных сравнительных испытаний (МСИ) являются одним из критериев компетентности лаборатории и подтверждения достоверности выдаваемых лабораториями результатов измерений. В лаборатории обязательно наличие плана участия в МСИ, наличие правил актуализации плана участия, в том числе при изменении состава работников, принимающих участие в работах, оборудования, используемого для проведения исследований, методов исследований и измерений.

Важно, что критерии аккредитации установлены приказом Минэкономразвития № 707 также для провайдеров программ проверки квалификации (далее — провайдеры межлабораторных сравнительных испытаний (МСИ)), которые должны соответствовать требованиям ГОСТ ISO/IEC 17043-2013 [24, 36]. В настоящее время в реестр

ФГИС в области аккредитации включено 22 провайдера МСИ (<https://pub.fsa.gov.ru/gal>), которые обеспечивают только часть перечня МСИ в рамках Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК) [5–7]. На примере провайдера МСИ АСНП «Центр внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований» (АСНП ЦВКК), представляющего МСИ «ФСВОК», лаборатория СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1» (Санкт-Петербург) имеет возможность проконтролировать только 61 % номенклатуры рутинных лабораторных исследований ($n = 427$), что распространяется на 90 % объема выполняемых тестов. Отсутствуют в области аккредитации АСНП ЦВКК тесты для диагностики аутоиммунных и аллергических заболеваний, некоторые важные гормоны (антимюллеров, паратгормон, инсулиноподобный фактор роста), определение гемоглобина в фекалиях методами иммуноанализа, молекулярная оценка генетических полиморфизмов, связанных с мутациями генов бактерий и человека.

Необходимо отметить, что предусмотрена определенная частота подтверждения компетентности: в течение первого года со дня аккредитации, не реже чем 1 раз в 2 года начиная со дня прохождения предыдущей процедуры подтверждения компетентности; каждые 5 лет со дня аккредитации [23]. Крайне важно обращать внимание на сроки подачи документов для подтверждения компетентности, которые строго определены. Подтверждение аккредитации может сочетаться с расширением области. Подача заявления во внеурочное время приводит к отказу.

Формирование области аккредитации для проведения исследований и измерений в соответствии с требованиями международных, региональных, национальных (государственных) стандартов, содержащих правила и методы исследований (испытаний) и измерений [24], в том числе правила отбора образцов, представляет существенные трудности, связанные с недостаточностью нормативных актов, формирующих требования к методам исследований, отсутствием стандартных образцов (СО) различных категорий (ГСО, ОСО, СОП), отсутствием провайдеров МСИ для части тестов.

Рекомендуется использовать методы, опубликованные в международных, региональных или национальных стандартах, а разработанные в лаборатории методы должны иметь утвержденную документацию [37]. Нет определенного указания в отношении автоматизированных методов лабораторных исследований, допустимо ли применение инструкции к тест-системам как документа, устанавливающего правила и методы исследований, измерений? Подобная неоднозначность существует в отношении цитологических, микроскопических, микробиологических, полуколичественных

молекулярно-генетических методов, ВЭЖХ биологических субстратов.

Определенную проблему для формирования области аккредитации представляет отсутствие системы внешнего контроля качества для части номенклатуры лабораторных тестов. Сегодня в РФ в систему внешнего контроля качества может быть включено около 300–350 из 5 249 анализов Федерального справочника лабораторных тестов. АСНП ЦВКК, который обеспечивает МСИ «ФСВОК» на законодательном уровне, и External Quality Assessment Services (EQAS, Bio-Rad Laboratories, Inc.) перекрывают потребности лабораторий частично. Учитывая программы цифровизации здравоохранения, логично предположить необходимость создания национальной системы межлабораторного сравнения, аналогичного программе Unity Interlaboratory Program (Bio-Rad Laboratories, Inc.), которая позволит сравнивать лаборатории между собой и контролировать их при лицензионном контроле, управлять качеством лабораторных исследований на местах.

Организация МСИ «ФСВОК» на законодательном уровне закреплена за Центром по внешнему контролю качества клинических лабораторных исследований, который функционировал в 1996–2005 гг. в качестве структурного подразделения ГНИЦПМ Минздрава России, правопреемственность полномочий АСНП ЦВКК в этой области требует дополнительной юридической оценки, что следует из доклада Федеральной антимонопольной службы о проблемах государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности (2015) (<https://fas.gov.ru/attachment/138140/download?1504613492>).

При отсутствии в области аккредитации части лабораторных тестов, выполняемых медицинскими лабораториями, можно ли будет экстраполировать систему управления качеством в лаборатории на эти тесты? Аккредитация может спровоцировать изменение акцентов и усиление контроля качества в отношении рутинных тестов, снижение внимания к более проблемным (не имеющим нормативных документов, внешней системы контроля качества, субъективным), но имеющим большую диагностическую значимость тестам, таким как микробиология, газовая и жидкостная хроматография, ИФА-методы, молекулярная генетика заболеваний человека, оценка генов резистентности микроорганизмов.

Возможные проблемные вопросы при аккредитации и реализации положений ГОСТ Р ИСО 15189-2015 российскими лабораториями связаны в том числе с обеспечением метрологической прослеживаемости, преодолением различий в терминологии и подходах к метрологическому обеспечению испытаний (измерений, анализа) в России и за рубежом.

Необходимость предоставлять сведения о результатах деятельности (пункт 2 части 1 статьи 13 № 412-ФЗ [23]), включая сведения о выданных отчетах (протоколах) с приложением электронного

документа с использованием дополнительных расходов на обеспечение этого процесса. Одновременно возникает вопрос о легитимности передачи подобных сведений, относимых к медицинской тайне, «в виде электронного образа (скан-копии) документа».

По мнению авторов, необходим длительный путь совершенствования нормативной базы для создания условий по проведению аккредитации медицинских лабораторий с целью использования этого инструмента на государственном уровне как системы мониторинга и контроля качества лабораторных исследований. С точки зрения развития данной системы в РФ необходимо сформировать государственную политику в области качества лабораторной диагностики, основанную на ГОСТ Р ИСО 15189-2015, и сформулировать ее в формате федерального закона (ФЗ). Первым шагом межведомственного взаимодействия должно стать формирование Российского комитета обеспечения прослеживаемости в лабораторной медицине. Формируемая цепочка метрологической прослеживаемости должна включать следующее.

1. Лаборатории референтных измерений, применяющие референтные методики измерений — лаборатории, имеющие национальные первичные эталоны и измерительные возможности, признанные на международном уровне (BIPM, JCTLM, KOOMET, EAЭС), владеющие референтными методиками количественных измерений, позволяющие их использование для передачи единицы величины в соответствии с калибровочной иерархией калибровочным лабораториям следующего уровня.

2. Экспертные калибровочные лаборатории с референтными функциями в области лабораторной медицины — лаборатории производителей медицинских изделий (МИ IVD), а также клиничко-диагностические лаборатории, аккредитованные на соответствие требованиям ГОСТ Р ИСО 15189-2015. Это звено цепи метрологической прослеживаемости должно явиться катализатором реализации Приказа, устанавливающего требования к медицинским лабораториям при их аккредитации [27]. Без создания системы таких лабораторий невозможно обеспечить метрологическую прослеживаемость результатов измерений, выполняемых в медицинских клиничко-диагностических лабораториях. При этом в рамках полномочий технического комитета по стандартизации «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы ин витро» (ТК 380 РСТ) необходимо разработать методические материалы по реализации требований ГОСТ Р ИСО 15189-2015 в клиничко-диагностических лабораториях практического здравоохранения и лабораториях производителей МИ IVD.

3. Клиничко-диагностические лаборатории практического здравоохранения всех форм собственности, обеспечивающие менеджмент качества в соответствии с требованиями ФЗ в области каче-

ства лабораторной диагностики. Для лабораторий 2 и 3 уровней подтверждение соответствия должно стать обязательным условием при реализации государственного задания в системе ОМС. Подобную оценку могут проводить как аттестованные эксперты Росздравнадзора с привлечением специалистов аккредитованных лабораторий, так и эксперты Комитетов по качеству профессиональных ассоциаций.

Уже сейчас в РФ функционирует Российская система добровольной сертификации «Качество и безопасность медицинской деятельности», которая предназначена для подготовки и проведения добровольной сертификации медицинских организаций. Она обеспечивает независимую и квалифицированную оценку соответствия требованиям к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, обязательного для исполнения медицинскими организациями [22, 38]. Разработанные чек-листы по исполнению этих документов полностью охватывают вопросы интеграции системы управления качеством и безопасности медицинской лаборатории и медицинской организации, управление персоналом, обеспечение ресурсами, идентификацию и прослеживаемость, производственную среду, управление информацией и информационной безопасностью, управление преаналитическими, аналитическими и постаналитическими процедурами, то есть во многом аналогичны стандарту ГОСТ Р ИСО 15189. Именно продолжение развития данной системы является приоритетным в РФ для практического здравоохранения. В настоящее время осуществлять государственный контроль качества клинических лабораторных исследований уполномочен только Росздравнадзор.

Важно отметить необходимость подготовки аккредитованных Национальной системой аккредитации или аттестованных Росздравнадзором экспертов. Необходимо нормативно задокументировать критерии для оценки кандидатов в эксперты.

Учитывая проводимую ранее сертификацию лабораторий на соответствие ГОСТ Р ИСО 15189-2015, такие лаборатории не признаются калибровочными, но могут считаться соответствующими ФЗ о качестве лабораторной диагностики в случае участия в процедурах сертификации и аудитах перечисленных выше экспертов.

Ограничения. Необходимо обратить внимание на ограничения, связанные с публикацией изменений к нормативным актам. В работе использованы данные, полученные с помощью информационной базы КонсультантПлюс (www.consultant.ru).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании мы провели анализ нормативной базы, связанной с аккредитацией медицинских лабораторий в добровольной сфере подтверждения соответствия требованиям стандарта ГОСТ

Р ИСО 15189-2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности» в Национальной системе аккредитации. По мнению авторов, в РФ необходимо стремиться к развитию собственной системы оценки лабораторий, которая позволит включить 100 % лабораторий и охватить 100 % лабораторных исследований. Аккредитация медицинских лабораторий в Национальной системе аккредитации на данном этапе развития лабораторной медицины не позволяет реализовать подобные задачи. Систему оценки, мониторинга и контроля качества под контролем Росздравнадзора или Министерства Здравоохранения РФ необходимо выстраивать с учетом опыта Национальной системы аккредитации с целью дальнейшего гармоничного включения в эту систему.

Необходимо создание единой нормативной базы методик, например, в формате методических рекомендаций Федерации лабораторной медицины, определение минимальных требований к аналитическому качеству качественных и полуколичественных методов, расширение системы внешней оценки качества, создание системы обеспечения контрольными материалами российского производства, развитие системы межлабораторных сличений, внесение изменений и уточнений в нормативную базу Национальной системы аккредитации с учетом особенностей медицинских лабораторий.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 18.05.2021 г. № 464 н. «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований» (с изменениями и дополнениями) (зарегистрировано в Минюсте России 01.06.2021 г. № 63737). URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106010055> (дата обращения: 22.05.2023).
2. ГОСТ Р ИСО 15189-2015. «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности», утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.04.2015 г. № 297-ст «Об утверждении национального стандарта». – М.: Стандартинформ, 2015.

3. Коржов В. Ю., Слепенкова О. А., Бевзюк Е. А., Хлистун Ю. В., Шишелова С. А., Юдина А. Б., Агеишина Н. А. Комментарий к Федеральному закону от 28.12.2013 г. № 412-ФЗ «Об аккредитации в национальной системе аккредитации» (постатейный) // СПС КонсультантПлюс. – 2015.

4. ГОСТ 91500.13.0001-2003. «Отраслевой стандарт. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов» (утв. Приказом Минздрава России от 26.05.2003 г. № 220). URL: <https://dokipedia.ru/document/1722519> (дата обращения: 22.05.23).

5. Приказ Министерства здравоохранения России от 07.02.2000 г. № 45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» (вместе с «Положением об организации управления качеством клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения», «Правилами внутрилабораторного контроля качества количественных лабораторных исследований», «Временными нормами точности клинических лабораторных исследований»). URL: <https://docs.cntd.ru/document/901755005> (дата обращения: 22.05.23).

6. Приказ Минздравмедпрома РФ от 03.05.1995 г. № 117 (ред. от 19.02.1996 г.). «Об участии клиничко-диагностических лабораторий лечебно-профилактических учреждений России в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований». URL: <https://base.garant.ru/4120242> (дата обращения: 22.05.23).

7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26.01.1994 г. № 9 «О совершенствовании работы по внешнему контролю качества по внешнему контролю качества клинических лабораторных исследований». URL: <https://docs.cntd.ru/document/9049825> (дата обращения: 22.05.23).

8. ГОСТ Р 53022.1-2008. «Технологии лабораторные клинические – Требования к качеству клинических лабораторных исследований». Часть 1. Правила менеджмента качества клинических лабораторных исследований. – М.: Стандартинформ, 2009.

9. ГОСТ Р 53022.2-2008. «Технологии лабораторные клинические – Требования к качеству клинических лабораторных исследований». Часть 2. Оценка аналитической надежности методов исследования. – М.: Стандартинформ, 2009.

10. ГОСТ Р 53022.3-2008. «Технологии лабораторные клинические – Требования к качеству клинических лабораторных исследований». Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. – М.: Стандартинформ, 2009.

11. ГОСТ Р 53022.4-2008. «Технологии лабораторные клинические – Требования к качеству клинических лабораторных исследований». Часть 4. Правила разработки требований к своевременности предоставления лабораторной информации. – М.: Стандартинформ, 2009.

12. ГОСТ Р 53079.1-2008. «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований». Часть 1. Описание методов исследования. – М.: Стандартинформ, 2009.

13. ГОСТ Р 53079.2-2008. «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований». Часть 2. Руководство по качеству исследований в клиничко-диагностической лаборатории. Типовая модель. – М.: Стандартинформ, 2009.

14. ГОСТ Р 53079.3-2008. «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований». Часть 3. Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и клиничко-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований. – М.: Стандартинформ, 2009.

15. ГОСТ Р 53079.4-2008. «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований». Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа. – М.: Стандартинформ, 2009.
16. ГОСТ Р 53133.1-2008. «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований». Часть 1. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения аналитов в клинико-диагностических лабораториях. – М.: Стандартинформ, 2009.
17. ГОСТ Р 53133.2-2008. «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований». Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов. – М.: Стандартинформ, 2009.
18. ГОСТ Р 53133.3-2008. «Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований». Часть 3. Описание материалов для контроля качества клинических лабораторных исследований. – М.: Стандартинформ, 2009.
19. ГОСТ Р 53133.4-2008. «Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований». Часть 4. Правила проведения клинического аудита эффективности лабораторного обеспечения деятельности медицинских организаций. – М.: Стандартинформ, 2009.
20. *Меньшиков В. В., Пименова Л. М., Луговская С. А., Почтарь М. Е., Соболева Т. Н., Зубрихина Г. Н., Антонов В. С., Сухачева Е. А.* Стандартизованная технология «Исследование клеточного состава крови с применением гематологических анализаторов». – М., 2014. – 67 с.
21. ГОСТ Р 59778-2021. «Процедуры взятия проб венозной и капиллярной крови для лабораторных исследований». – М.: Стандартинформ, 2021.
22. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.07.2020 г. № 785н. «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74610282/> (дата обращения: 22.05.23).
23. Федеральный закон от 28.12.2013 г. № 412-ФЗ (ред. от 11.06.2021 г.). «Об аккредитации в национальной системе аккредитации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2022 г.). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156522/ (дата обращения: 22.05.23).
24. Федеральный Закон РФ «Об обеспечении единства измерений» № 102-ФЗ от 26.06.2008 г. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_77904/ (дата обращения: 22.05.23).
25. Федеральный Закон РФ «О техническом регулировании» № 184-ФЗ от 27.12.2002 г. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40241/ (дата обращения: 22.05.23).
26. Приказ Минэкономразвития России от 30.05.2014 г. № 326. «Об утверждении Критериев аккредитации, перечня документов, подтверждающих соответствие заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации, и перечня документов в области стандартизации, соблюдение требований которых заявителями, аккредитованными лицами обеспечивает их соответствие критериям аккредитации». URL: <https://docs.cntd.ru/document/420203443> (дата обращения: 22.05.23).
27. Приказ Минэкономразвития России от 26.10.2020 г. № 707 (ред. от 29.10.2021 г.). «Об утверждении критериев аккредитации и перечня документов, подтверждающих соответствие заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации» (зарегистрировано в Минюсте России 16.11.2020 г. № 60907). URL: <https://docs.cntd.ru/document/566305944> (дата обращения: 22.05.23).
28. Постановление Правительства РФ от 26.11.2021 г. № 2050. «Об утверждении Правил осуществления аккредитации в национальной системе аккредитации, Правил проведения процедуры подтверждения компетентности аккредитованного лица, Правил внесения изменений в сведения об аккредитованном лице, содержащиеся в реестре аккредитованных лиц и предусмотренные пунктами 7 и 8 части 1 статьи 21 Федерального закона «Об аккредитации в национальной системе аккредитации, Правил рассмотрения заявления аккредитованного лица о прекращении действия аккредитации и принятия национальным органом по аккредитации решения о прекращении действия аккредитации, об изменении и признании утратившими силу некоторых актов и отдельных положений некоторых актов Правительства Российской Федерации». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_401725/ (дата обращения: 22.05.23).
29. Приказ Минэкономразвития России от 28.01.2021 г. № 34. «Об утверждении Перечня несоответствий заявителя критериям аккредитации, которые при осуществлении аккредитации влекут за собой отказ в аккредитации, и Перечня несоответствий аккредитованного лица требованиям законодательства Российской Федерации к деятельности аккредитованных лиц, влекущих за собой приостановление действия аккредитации» (зарегистрировано в Минюсте России 31.03.2021 г. № 62949). URL: <https://fsa.gov.ru/documents/15722/> (дата обращения: 22.05.23).
30. ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» (утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 15.07.2019 г. № 385-ст «О введении в действие межгосударственного стандарта»). – М.: Стандартинформ, 2019.
31. Р 50.1.108-2016. «Политика ИЛАК по прослеживаемости результатов измерений» (утвержденные и введенные в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 12 октября 2016 г. № 1387-ст «Об утверждении рекомендаций по стандартизации Российской Федерации»). – М.: Стандартинформ, 2016.
32. Р 50.1.109-2016. «Политика ИЛАК в отношении неопределенности при калибровках» (утвержденные и введенные в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 12 октября 2016 г. № 1388-ст «Об утверждении рекомендаций по стандартизации Российской Федерации»). – М.: Стандартинформ, 2016.
33. ГОСТ Р 58973-2020. «Правила к оформлению протоколов испытаний» (утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.08.2020 г. № 593-ст.). – М.: Стандартинформ, 2020.
34. Проект Приказа Минэкономразвития России «О внесении изменений в приказы Минэкономразвития России от 26.10.2020 г. № 707, от 16.08.2021 г. № 496 и о признании утратившими силу некоторых приказов Минэкономразвития России по вопросам аккредитации в национальной системе аккредитации» (по состоянию на 11.02.2022) (подготовлен Минэкономразвития России, ID проекта 02/08/02-22/00124915). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/56810396/> (дата обращения: 22.05.23).
35. ИЛАС Р9:06/2014. Рекомендации по стандартизации. Оценка соответствия. Политика ИЛАС в отношении участия в деятельности по проверке квалификации. – М.: Стандартинформ, 2021.
36. ГОСТ ISO/IEC 17043-2013. «Оценка соответствия. Основные требования к проведению проверки квалификации» (утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22.11.2013 г. № 1941-ст «О введении в действие межгосударственного стандарта»). – М.: Стандартинформ, 2013.

37. Приказ Росаккредитации от 25 января 2019 г. № 11. «Об утверждении методических рекомендаций по описанию области аккредитации испытательной лаборатории (центра)». URL: <https://fsa.gov.ru/documents/9082/> (дата обращения: 22.05.23).

38. Предложения (практические рекомендации) по внутреннему контролю качества и безопасности деятельности медицинской лаборатории (разработаны ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора). URL: <https://legalacts.ru/doc/predlozhenija-prakticheskie-rekomendatsii-po-organizatsii-vnutrennego-kontrolja-kachestva-i/> (дата обращения: 22.05.23).

REFERENCES

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 464n. May 18, 2021. «On Approval of the Rules for Laboratory Research» (as amended) (registered with the Russian Ministry of Justice on 01.06.2021, No. 6373737). Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106010055> (accessed: 22.06.2023). (In Russ.).
2. GOST R ISO 15189-2015. «Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence», approved and put into effect by the Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology dated April 27, 2015 No. 297-st «On approval of the national standard». M., Standartinform, 2015. (In Russ.).
3. Korzhov V. Yu., Slepikova O. A., Bevzyuk E. A., Hlistun Yu. V., Shishelova S. A., Yudina A. B., Ageshkina N. A. Commentary to the Federal Law No. 412-FZ of 28.12.2013 «On accreditation in the national accreditation system» (article-by-article) // SPS KonsultantPlyus. 2015. (In Russ.).
4. GOST 91500.13.0001-2003. «Industry standard. Rules for intralaboratory quality control of quantitative methods of clinical laboratory tests using control materials» (approved by Order of the Ministry of Health of Russia from 26.05.2003 No. 220. Available at: <https://dokipedia.ru/document/1722519> (accessed: 22.06.2023). (In Russ.).
5. Order of Russian Ministry of Health of 07.02.2000 No. 45 «On the system of measures to improve the quality of clinical laboratory tests in Russian Federation healthcare institutions» (together with «Regulations on the organization of quality management of clinical laboratory tests in healthcare institutions», «Rules for intralaboratory quality control of quantitative laboratory tests», «Temporary norms of accuracy of clinical laboratory tests»). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/901755005> (accessed: 22.05.23). (In Russ.).
6. Order of the Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation of 03.05.1995 No. 117 (ed. from 19.02.1996). «On the participation of clinical diagnostic laboratories of medical and preventive institutions of Russia in the Federal system of external quality assessment of clinical laboratory tests». Available at: <https://base.garant.ru/4120242> (accessed: 22.05.23). (In Russ.).
7. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 26.01.1994 No. 9. «On improvement of work on external quality control of clinical laboratory tests». URL: <https://docs.cntd.ru/document/9049825> (accessed: 22.05.23). (In Russ.).
8. GOST P 53022.1-2008. «Clinical laboratory technologies – Quality requirements for clinical laboratory tests». Part 1. Quality management rules for clinical laboratory tests. – Moscow: Standartinform, 2009. (In Russ.).
9. GOST R 53022.2-2008. «Clinical laboratory technologies – Quality requirements for clinical laboratory tests». Part 2. Evaluation of analytical reliability of methods of research. Moscow, Standartinform, 2009. (In Russ.).
10. GOST R 53022.3-2008. «Clinical laboratory technologies – Requirements for the quality of clinical laboratory tests». Part 3. Rules for the assessment of clinical informativeness of laboratory tests. Moscow, Standartinform, 2009. (In Russ.).
11. GOST R 53022.4-2008. «Clinical laboratory technologies – Requirements for the quality of clinical laboratory tests». Part 4. Rules for the development of requirements for the timeliness of the provision of laboratory information. Moscow, Standartinform, 2009. (In Russ.).
12. GOST R 53079.1-2008. «Clinical laboratory technologies. Quality assurance of clinical laboratory tests». Part 1. Description of methods of investigation. Moscow, Standartinform, 2009. (In Russ.).
13. GOST R 53079.2-2008. «Clinical laboratory technologies. Quality assurance of clinical laboratory tests». Part 2. Guidance on quality of investigations in clinical diagnostic laboratory. Type model. Moscow, Standartinform, 2009. (In Russ.).
14. GOST R 53079.3-2008. «Clinical laboratory technologies. Quality assurance of clinical laboratory tests». Part 3. Rules of interaction of personnel of clinical departments and clinical diagnostic laboratories of medical organizations in the performance of clinical laboratory tests. Moscow, Standartinform, 2009. (In Russ.).
15. GOST R 53079.4-2008. «Clinical laboratory technologies. Quality assurance of clinical laboratory tests». Part 4. Rules for maintenance of the preanalytical phase. Moscow, Standartinform, 2009. (In Russ.).
16. GOST R 53133.1-2008. «Clinical laboratory technologies. Quality control of clinical laboratory tests». Part 1. Limits of tolerable errors of measurement results of analytes in clinical diagnostic laboratories. Moscow, Standartinform, 2009. (In Russ.).
17. GOST R 53133.2-2008. «Clinical laboratory technologies. Quality control of clinical laboratory tests». Part 2. Rules for intralaboratory quality control of quantitative methods of clinical laboratory tests using control materials. Moscow, Standartinform, 2009. (In Russ.).
18. GOST R 53133.3-2008. «Medical laboratory technologies. Quality control of clinical laboratory tests». Part 3. Description of materials for quality control of clinical laboratory tests. Moscow: Standartinform, 2009. (In Russ.).
19. GOST R 53133.4-2008. «Medical laboratory technologies. Quality control of clinical laboratory tests». Part 4. Rules for clinical audit of the effectiveness of laboratory support of medical organizations. Moscow: Standartinform, (In Russ.).
20. Menshikov V. V., Pimenova L. M., Lugovskaya S. A., Pochtar M. E., Soboleva T. N., Zubrikhina G. N., Antonov V. S., Sukhacheva E. A. Standardized technology «Examination of the cellular composition of blood using hematological analyzers». M, 2014/ (In Russ.).
21. GOST R 59778-2021. «Procedures for taking venous and capillary blood samples for laboratory research». Moscow, Standartinform, 2021. (In Russ.).
22. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 31.07.2020 No. 785n. «On approval of the Requirements for organizing and conducting internal control of the quality and safety of medical activities». Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74610282/> (accessed: 22.05.23). (In Russ.).
23. Federal Law of 28.12.2013 No. 412-FZ (ed. of 11.06.2021). «On accreditation in the national accreditation system» (with amendments and additions, in force from 01.03.2022). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156522/ (date of accession: 22.05.23). (In Russ.).
24. Federal Law of Russian Federation «On ensuring the unity of measurements» No. 102-FZ of 26.06.2008. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_77904/ (accessed: 22.05.23). (In Russ.).
25. Federal Law of the Russian Federation «On technical regulation» No. 184-FZ of 27.12.2002 Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40241/ (accessed: 22.05.23). (In Russ.).
26. Order of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation of 30.05.2014 No. 326. «On Approval of

the Accreditation Criteria, the List of Documents Confirming Compliance of the Applicant, Accredited Person with Accreditation Criteria, and the List of Documents in the Field of Standardization, Compliance with whose Requirements by Applicants, Accredited Persons Ensures Their Compliance with Accreditation Criteria». Available at: <https://docs.cntd.ru/document/420203443> (access date: 22.05.23). (In Russ.).

27. Order of the Ministry of Economic Development of Russia of 26.10.2020 No. 707 (ed. of 29.10.2021). «On Approval of Accreditation Criteria and List of Documents Confirming Compliance of Applicant, Accredited Person with Accreditation Criteria» (registered with the Russian Ministry of Justice on 16.11.2020 No. 60907). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/566305944> (accessed: 22.05.23). (In Russ.).

28. Decree of the Government of the Russian Federation of 26.11.2021 No. 2050. 28. «On Approval of the Rules for accreditation in the national accreditation system, Rules for Certification Procedure of accredited person, Rules for Amendments in data on accredited person included in the register of accredited persons and stipulated by Subparagraphs 7 and 8 Paragraph 1 Article 21 of the Federal Law «On Accreditation in the National Accreditation System», Rules for review of a licensee application for termination of accreditation and making by national accreditation body of the decision on termination of accreditation validity of a licensee's competence. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_401725/ (accessed: 22.05.23). 29. (In Russ.).

29. Order of the Ministry of Economic Development of Russia of 28.01.2021, No. 34. «On Approval of the List of Non-Compliances of the Applicant with the Accreditation Criteria, which Result in Accreditation Denial and the List of Non-Compliances of the Accredited Person with the Requirements of the Russian Federation Law for the Activities of Accredited Persons, which Result in Suspension of Accreditation» (registered with the Russian Ministry of Justice on 31.03.2021, No. 62949). Available at: <https://fsa.gov.ru/documents/15722/> (accessed 22.05.23). (In Russ.).

30. GOST ISO/IEC 17025-2019. «General requirements for the competence of testing and calibration laboratories» (approved and put into effect by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology from 15.07.2019 No. 385-st «On enactment of the interstate standard»). Moscow, Standardinform, 2019. (In Russ.).

31. P 50.1.108-2016. «ILAC policy on traceability of measurement results» (approved and put into effect by Order of

the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology from October 12, 2016 No. 1387-st «On approval of recommendations for standardization of the Russian Federation»). Moscow, Standardinform, 2016. (In Russ.).

32. P 50.1.109-2016. «ILAC Policy on Uncertainty in Calibrations» (approved and put into effect by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology dated October 12, 2016 No. 1388-st «On Approval of Recommendations for Standardization of the Russian Federation»). Moscow, Standardinform, 2016. (In Russ.).

33. GOST P 58973-2020. «Rules to the execution of test reports» (approved and put into effect by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology No. 593-st of August 27, 2020). Moscow, Standardinform, 2020. (In Russ.).

34. Draft Order of the Ministry of Economic Development of Russia «On Amendments to the Orders of the Ministry of Economic Development of Russia No. 707 dated October 26, 2020, No. 496 dated August 16, 2021 and on the Recognition of Some Orders of the Ministry of Economic Development of Russia on Accreditation in the National Accreditation System (as of February 11, 2022) (prepared by the Ministry of Economic Development of Russia, Project ID 02/08/02-22/00124915). Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/56810396/> (accessed: 22.05.23). (In Russ.).

35. ILAC P9:06/2014. Recommendations on standardization. Conformity assessment. ILAC policy on participation in proficiency testing activities. Moscow, Standardinform, 2021. (In Russ.).

36. GOST ISO/IEC 17043-2013. «Conformity assessment. Basic requirements for proficiency testing» (approved and put into effect by the Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology No. 1941-st dated November 22, 2013 «On enactment of the interstate standard»). Moscow, Standardinform, 2013. (In Russ.).

37. Order of Rosakkreditatsiya from January 25, 2019 No. 11. «On approval of methodological recommendations on the description of the accreditation scope of a testing laboratory (center)». Available at: <https://fsa.gov.ru/documents/9082/> (accessed: 22.05.23). (In Russ.).

38. Proposals (practical recommendations) on internal control of quality and safety of medical laboratory activities (developed by FGBU «National Institute of Quality» of Roszdravnadzor). Available at: <https://legalacts.ru/doc/predlozheniya-prakticheskie-rekomendatsii-po-organizatsii-vnutrennego-kontrolja-kachestva-i/> (accessed: 22.05.23). (In Russ.).

Информация об авторах

Корноухова Любовь Александровна, кандидат медицинских наук, зав. клинико-диагностической лабораторией, Городской консультативно-диагностический центр № 1 (Санкт-Петербург, Россия), ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3840-1032; **Иванов Андрей Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8899-7524; **Белевитин Александр Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Городской консультативно-диагностический центр № 1 (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0264-9615; **Эмануэль Владимир Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2079-0439.

Information about authors

Kornoukhova Lubov A., Cand. of Sci. (Med), Head of Clinical and Diagnostic Laboratory, City Consultation and Diagnostic Center № 1 (Saint Petersburg, Russia), Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3840-1032; **Ivanov Andrei M.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8899-7524; **Belevitin Aleksandr B.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Chief Physician, City Consultation and Diagnostic Center № 1 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0264-9615; **Emanuel Vladimir L.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2079-0439.



© CC 0 Коллектив авторов, 2023

УДК 616.37-006.66-08 (470.23-2)

DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-19-26

В. Е. Моисеенко¹, А. В. Павловский¹, Д. А. Гранов^{1,2}, Л. В. Кочорова², Н. И. Вишняков²,
В. В. Хижа³, А. В. Язенок³, Н. Ю. Ширшова⁴, Л. А. Соловьева^{1*}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 32», Санкт-Петербург, Россия

АНАЛИЗ ВИДОВ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПАЦИЕНТАМ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА ЗА ПЕРИОД С 2014 г. ПО 2020 г.

Поступила в редакцию 10.01.2023 г.; принята к печати 19.05.2023 г.

Резюме

Введение. Ввиду течения заболевания пациенты, страдающие аденокарциномой поджелудочной железы, проходят через все этапы оказания медицинской помощи в Санкт-Петербурге. На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют работы, посвященные анализу видов, объемов и исходов медицинских вмешательств, проводимых у этой категории пациентов. Полученные данные такого анализа могут стать основой для разработки алгоритмов и программ оптимизации оказания помощи пациентам, страдающим этой патологией.

Цель — проанализировать виды медицинских вмешательств пациентам, страдающим злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, в стационарах Санкт-Петербурга в период с 2014 г. по 2020 г.

Методы и материалы. Исследуемую группу составила сплошная выборка данных 2414 карт пациентов с диагнозом «аденокарцинома поджелудочной железы», обратившихся в медицинские организации Санкт-Петербурга в период с 2014 по 2020 г. Оказанные медицинские вмешательства разделены на следующие виды: радикальное, симптоматическое и паллиативное лечение.

Результаты. У 69,4 % пациентов исследуемой выборки при первичном обращении были диагностированы III и IV стадии заболевания. Объемы и методы лечения отличались при разных локализациях опухолевого узла. У больных с опухолевым поражением головки поджелудочной железы наиболее часто применяли симптоматическое лечение, у пациентов с локализацией неопластического процесса в теле железы чаще всего выполняли диагностическое операции, в случае поражения хвоста железы основным методом лечения была радикальная операция. В федеральных медицинских организациях наиболее часто проводили симптоматическое лечение. В специализированных онкологических медицинских организациях города радикальные, симптоматические и диагностические вмешательства выполнены в одинаковом отношении. В городских многопрофильных стационарах наиболее часто выполняли симптоматическое лечение.

Заключение. Полученные данные необходимо учитывать при совершенствовании и разработке новых программ выявления аденокарциномы поджелудочной железы на ранних стадиях. Требуется дальнейшее проведение мониторинга медицинских вмешательств данной категории пациентов.

Ключевые слова: злокачественные новообразования поджелудочной железы, медицинские вмешательства, медицинские организации Санкт-Петербурга, протоковая аденокарцинома

Для цитирования: Моисеенко В. Е., Павловский А. В., Гранов Д. А., Кочорова Л. В., Вишняков Н. И., Хижа В. В., Язенок А. В., Ширшова Н. Ю., Соловьева Л. А. Анализ видов медицинских вмешательств пациентам с аденокарциномой поджелудочной железы в условиях стационаров Санкт-Петербурга за период с 2014 г. по 2020 г. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(1):19–26. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-19-26.

* Автор для связи: Людмила Александровна Соловьева, ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А. М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70. E-mail: solovyova.lyudmila@gmail.com.

Vladislav E. Moiseenko¹, Aleksandr V. Pavlovsky¹, Dmitri A. Granov^{1, 2},
Larisa V. Kochorova², Nikolaj I. Vishnjakov², Valentin V. Hizha³, Arkadii V. Yazenok³,
Natal'ja Ju. Shirshova⁴, Lyudmila A. Solovyova^{1*}

¹ Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg Medical Information and Analytical Center, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg City Polyclinic № 32, Saint Petersburg, Russia

ANALYSIS OF TYPES OF MEDICAL INTERVENTIONS FOR PATIENTS WITH PANCREATIC ADENOCARCINOMA IN HOSPITALS OF SAINT PETERSBURG FOR THE PERIOD FROM 2014 TO 2020

Received 10.01.2023; accepted 19.05.2023

Summary

Introduction. In view of the course of the disease, patients suffering from pancreatic adenocarcinoma go through all stages of medical care in St. Petersburg. To date, in the available literature, there are no works devoted to the analysis of the types, volumes and outcomes of medical interventions performed in this category of patients. The data obtained from such an analysis can become the basis for the development of algorithms and programs for optimizing the provision of care for patients suffering from this pathology.

The **objective** of the study was to analyze the types of medical interventions for patients suffering from pancreatic cancer in hospitals in St. Petersburg for the period from 2014 to 2020.

Methods and materials. The study group consisted of a continuous sampling of data from 2414 cards of patients diagnosed with pancreatic adenocarcinoma who applied to medical organizations in St. Petersburg in the period from 2014 to 2020. The provided medical interventions were divided into the following types: radical, symptomatic and palliative treatment.

Results. In 69.4 % of patients in the study sample during the initial visit, stage III and IV of the disease were diagnosed. The volumes and methods of treatment differed for different localizations of the tumor node. In patients with a tumor lesion of the head of the pancreas, «symptomatic treatment» was most often used, in patients with localization of the neoplastic process in the body of the pancreas, «diagnostic surgery» was most often performed, in the case of damage to the tail of the pancreas, the main method of treatment was «radical surgery». In federal medical organizations, «symptomatic treatment» was most often performed. In specialized oncological medical organizations of the city, «radical», «symptomatic» and «diagnostic» interventions were performed in the same way. In city multidisciplinary hospitals, «symptomatic treatment» was most often performed.

Conclusion. The data obtained should be taken into account when improving and developing new programs for the detection of pancreatic adenocarcinoma at early stages. Further monitoring of medical interventions in this category of patients is required.

Keywords: malignant pancreatic neoplasms, specialized treatment, medical institutions of Saint-Petersburg, adenocarcinoma

For citation: Moiseenko V. E., Pavlovsky A. V., Granov D. A., Kochorova L. V., Vishnjakov N. I., Hizha V. V., Yazenok A. V., Shirshova N. Ju., Solovyova L. A. Analysis of types of medical interventions for patients with pancreatic adenocarcinoma in hospitals of Saint Petersburg for the period from 2014 to 2020. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(1):19–26. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-19-26.

* **Corresponding author:** Lyudmila A. Solovyova, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, 70A, Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia. E-mail: solovyova.lyudmila@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Высокий уровень летальности от аденокарциномы поджелудочной железы (АДКПЖ) является актуальной проблемой современной онкологии. По данным сервиса Всемирной организации здравоохранения «Globocan», в 2019 г. в мире было зарегистрировано 495 773 случаев АДКПЖ и 466 003 смертей от нее [1]. В России отмечается тенденция к росту показателя распространенности АДКПЖ с 11,5 на 100 000 населения в 2014 г. до 13,6 на 100 000 населения в 2019 г. [2]. В Санкт-Петербурге изменения данного показателя в абсолютных числах составили 776 случаев в 2014 г. и 1044 случаев в 2020 г. [3]. Несмотря на совершенствование системы маршрутизации и организации помощи данной категории пациентов, цифры летальности среди населения России по причине этого неопластического заболевания остаются на высоком уровне. В 2019 г. в РФ от АДКПЖ умер-

ли 19719 человек. В Санкт-Петербурге показатель летальности при АДКПЖ в 2019 г. составил 47,9 %, а годовичная летальность с момента установки диагноза в 2019 г. зарегистрирована на уровне 67,4 % [2]. Выявление АДКПЖ на ранних стадиях затруднено ввиду отсутствия патогномичной симптоматики и особенностей инструментальной диагностики заболевания, а клинические проявления заболевания в виде классических симптомов, таких как механическая желтуха, хронический болевой синдром, возникают на поздних стадиях болезни. На момент обращения за медицинской помощью более чем у 70 % пациентов с диагнозом АДКПЖ заболевание представлено поздними стадиями [4]. Согласно данным литературы и клиническим рекомендациям, выбор протокола лечения и прогноз АДКПЖ зависят от стадии заболевания [5, 6]. В доступной нам литературе мы не обнаружили работ, посвященных анализу медицинских вмешательств, оказываемых

пациентам, страдающим АДКПЖ поджелудочной железы. Комплексная оценка и анализ системы организации медицинских вмешательств пациентам с данной патологией может лечь в основу оптимизации протоколов лечения.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Настоящее исследование проведено с учетом порядков, утвержденных приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 03.12.2009 г. № 944н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи онкологическим больным», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 г. № 915н. Исследуемую группу составила сплошная выборка данных федерального статистического наблюдения — форма № 027/у «Выписка из медицинской карты амбулаторного, стационарного онкологического больного», 2414 карт пациентов, обратившихся в медицинские организации Санкт-Петербурга в период с 2014 г. по 2020 г. В соответствии с формулировкой проведенного лечения, установленной в статистической форме № 027/у «Выписка из медицинской карты амбулаторного, стационарного больного», оказанные пациентам с АДКПЖ вмешательства разделены на следующие виды: радикальное, симптоматическое и паллиативное лечение.

Основные показатели лечения больных с АДКПЖ, показатели выживаемости и одногодичной летальности, также другие показатели лечения таких больных оценивались нами с 2014 г. по 2020 г. Критерием включения в исследование являлось наличие формы № 027/у «Выписка из медицинской карты амбулаторного, стационарного больного», что свидетельствовало о завершенном случае получения медицинской помощи пациентом, страдающим АДКПЖ. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistika версии 13.3. Для сравнения показателей использовали 95 % доверительный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в ходе исследования были проанализированы обезличенные 2414 «Карт изучения пациентов, страдающих АДКПЖ» с 2014 г. по 2020 г. Большинство госпитализированных пациентов — 2383 (98,7 %) были взяты на диспансерный учет с диагнозом, установленным впервые, и 31 (1,3 %) — с установленным ранее диагнозом. На момент обращения в стационар 2119 (87,8 %) пациентов имели 1 диагнозом опухоль, 276 (11,4 %) — 2 опухоли, а 19 (0,8 %) — 3 опухоли в поджелудочной железе.

Как видно из представленной диаграммы, у 958 (39,7 %) пациентов с АДКПЖ, госпитализированных в стационары, была диагностирована IV стадия заболевания. У 718 (29,7 %) больных на момент первичной госпитализации заболевание

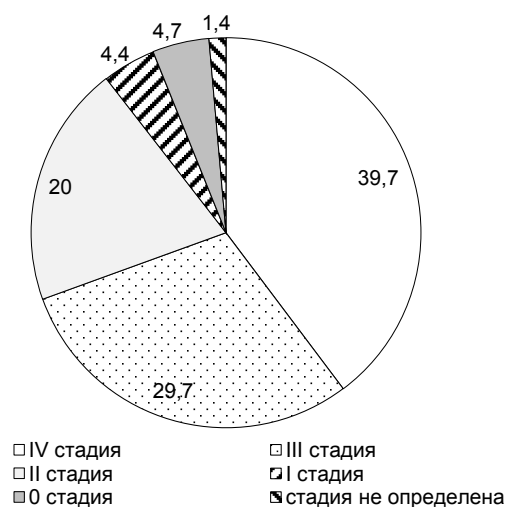


Рис. 1. Распределение пациентов, страдающих аденокарциномой поджелудочной железы, по стадиям заболевания при первичной госпитализации в медицинские организации Санкт-Петербурга в период с 2014 г. по 2020 г. ($\Sigma = 2414$ пациентов)

Fig. 1. Distribution of patients suffering from pancreatic adenocarcinoma by stages of the disease during primary hospitalization in medical organizations of St. Petersburg in the period from 2014 to 2020 ($\Sigma = 2414$ patients)

было представлено III стадией. У 483 (20 %) пациентов АДКПЖ была представлена II стадией. Заболевание на I стадии было зарегистрировано у 107 (4,4 %) больных. 0 стадия или карцинома in situ была установлена при первичном обращении у 114 (4,7 %) пациентов. У 34 (1,4 %) больных стадия заболевания не была определена (рис. 1).

У 1559 (64,6 %) госпитализированных пациентов был установлен диагноз «ЗНО головки поджелудочной железы» (C25.0); у 234 (9,7 %) было выявлено ЗНО тела поджелудочной железы (C25.1); у 148 (6,1 %) — опухоль локализовалась в хвосте поджелудочной железы (C25.2); почти каждый пятый пациент — 454 (18,8 %) — был госпитализирован с диагнозом «ЗНО поджелудочной железы неуточненное» (C25.9) и 19 (0,8 %) госпитализированных больных — с диагнозом (C 25.8) «поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций» (рис. 2).

Объемы и методы лечения отличались при разных локализациях опухолевого узла. По данным проведенного нами анализа, из 1559 больных с опухолевым поражением головки поджелудочной железы наиболее часто применяли «симптоматическое лечение» — у 942 (60,4 %) больных; из 234 пациентов с локализацией неопластического процесса в теле железы чаще всего выполняли диагностическое операции у 93 (39,6 %) больных; в случае поражения хвоста железы основным методом лечения 454 больных была радикальная операция у 192 (42,3 %) пациентов; при опухолевом поражении, выходящем за пределы одной анатомической области органа (C25.8) и неуточненном АДКПЖ (C25.9) в основном применяли симптоматическое

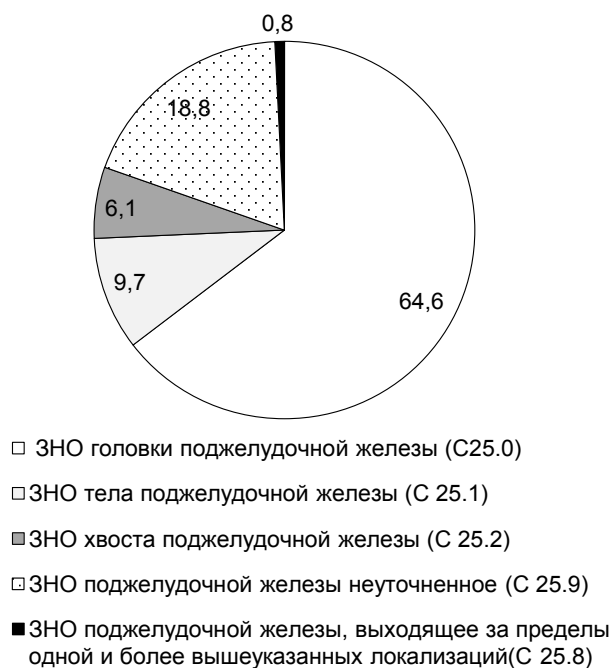


Рис. 2. Распределение пациентов по локализации опухолевого процесса в поджелудочной железе, госпитализированных в различные стационары Санкт-Петербурга в период с 2014 г. по 2020 г. ($\Sigma = 2414$ пациентов)

Fig. 2. Distribution of patients by the localization of the tumor process in the pancreas in patients hospitalized in various hospitals in St. Petersburg in the period from 2014 to 2020 ($\Sigma = 2414$ patients)

лечение у большинства пациентов (соответственно 9 (44,4 %) и 254 (56 %) больных). Паллиативное лечение при АДКПЖ в зависимости от локализации опухоли проведено наименьшему количеству

пациентов в группах и составило от 0,1 до 1 % пациентов (рис. 3).

За изученный период времени с 2014 г. по 2020 г. 1241 (51,4 %) пациентов с АДКПЖ были госпитализированы в стационары общего профиля, 852 (35,3 %) — в специализированные онкологические стационары, 280 (11,6 %) — в федеральные медицинские организации и 41 (1,7 %) — в частные медицинские организации (рис. 4).

Анализ полученных нами данных показал, что объемы и виды специализированного лечения пациентов, страдающих АДКПЖ, имели отличия в зависимости от вида стационара (таблица).

Как следует из проведенного анализа, из 280 больных, проходивших лечение в федеральных медицинских организациях, более чем половине — 156 (55,8 %) больных — проводили симптоматическое лечение; радикальные и диагностические вмешательства выполнены у 102 (36,5 %) и 20 (7,3 %) больных соответственно. В специализированных онкологических медицинских организациях города виды помощи пациентам с АДКПЖ распределились почти равномерно и были выполнены 277 (32,6 %), 275 (32,1 %) и 284 (33,4 %) больным. В городских многопрофильных стационарах наиболее часто выполняли симптоматическое лечение — у 850 (68,5 %) больных, радикальные и диагностические вмешательства выполнены у 305 (24,6 %) и 79 (6,4 %) больным соответственно. В частных медицинских организациях из 41 пациента, обратившегося за помощью, 19 (46,5 %) проведено паллиативное лечение. Радикальные, симптоматические и диагностические

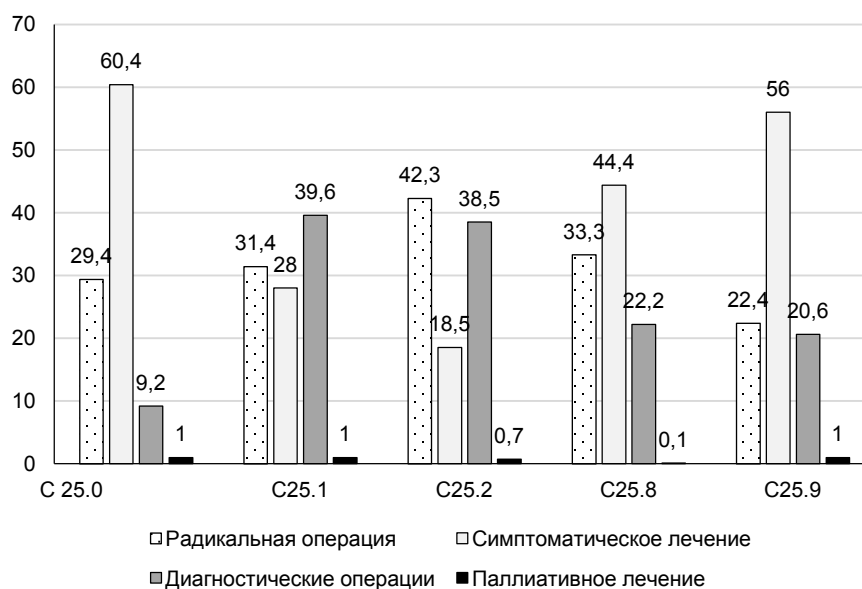


Рис. 3. Распределение пациентов с АДКПЖ по объемам и видам лечения, оказанного в стационарах Санкт-Петербурга в период с 2014 г. по 2020 г. ($\Sigma = 2414$ пациентов)

Fig. 3. Distribution of patients with pancreatic adenocarcinoma by volume and types of treatment provided in hospitals in St. Petersburg from 2014 to 2020 ($\Sigma = 2414$ cases of pancreatic cancer)

вмешательства выполнены у 7 (17,1 %), 8 (19,3 %) и 7 (17,1 %) больных соответственно.

В соответствии с клиническими рекомендациями тактика и объемы медицинской помощи, оказываемой пациентам с АДКПЖ, зависят от стадии заболевания. Из всего числа проанализированных случаев АДКПЖ в Санкт-Петербурге (2414) только у 513 (24 %) больных заболевание было представлено потенциально резектабельной формой. 415 (80,9 %) пациентам данной группы выполнено хирургическое лечение; 98 (19,1 %) проведено комбинированное лечение (сочетание операции и химио и/или лучевой терапии). Из них 13 (13,3 %) выполнена предоперационная лучевая терапия и операция, 9 (9,1 %) — химиолучевая терапия и операция, 37 (37,9 %) — внутриартериальная химиотерапия и операция, 39 (39,7 %) — системная химиотерапия и операция соответственно (рис. 5).

Из 2414 пациента с установленным диагнозом АДКПЖ, госпитализированных в медицинские организации Санкт-Петербурга в период с 2017 г. по 2020 г., на момент проведения нашего исследования 1851 (76,7 %) пациентов умерли от данного заболевания и его осложнений, 157 (6,5 %) — умерли от других причин, 401 (16,6 %) пациентов на момент проведения исследования были живы, а у 5 (0,2 %) при дообследовании установленный ранее диагноз АДКПЖ не подтвердился. Доля пациентов, умерших в течение первого года после установления диагноза, оставалась на высоком уровне на протяжении 6 лет, однако наблюдалась тенденция к снижению с 78,5 % в 2014 г. до 56,1 % в 2020 г. ($t = 5,8$, $p < 0,01$).

По результатам проведенного нами исследования, у большей части пациентов на момент первичного обращения в медицинские организации Санкт-Петербурга в период с 2014 г. по 2020 г. диагностированы III и IV стадии заболевания. Данный показатель соответствует общероссийскому [2]. Полученные нами цифры сопоставимы с данными литературы. По данным различных авторов, у 80 % пациентов с АДКПЖ заболевание течет без клинически значимой симптоматики и на момент



Рис. 4. Распределение пациентов с злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, госпитализированных в разные стационары Санкт-Петербурга в период с 2014 г. по 2020 г. ($\Sigma = 2414$ пациентов)

Fig. 4. Distribution of patients with malignant neoplasms of the pancreas, hospitalized in different hospitals of St. Petersburg in the period from 2014 to 2020 ($\Sigma = 2414$ patients)

обращения представлено нерезектабельной или метастатической формой [7, 8]. В соответствии с клиническими рекомендациями, объем и характер медицинской помощи пациентам с АДКПЖ зависит от стадии заболевания [5]. В соответствии с полученными нами результатами, большей части пациентов независимо от вида медицинской организации проведено симптоматическое лечение. Более $\frac{2}{3}$ (68,5 %) от всех оперативных вмешательств, выполненных в городских многопрофильных стационарах, приходится на симптоматическое лечение. Симптоматические вмешательства при данных осложнениях заболевания носят urgentный характер, что и обуславливает наиболее высокие цифры проведенного лечения именно в многопрофильных стационарах. Проведенное симптоматическое лечение в федеральных и специализированных медицинских организациях можно объяснить наличием отделений интер-

Виды медицинских вмешательств, проведенных пациентам с аденокарциномой поджелудочной железы в разных стационарах в период с 2014 г. по 2020 г. (в абсолютных числах больных)

Types of medical treatment provided to patients with pancreatic adenocarcinoma in different hospitals in the period from 2014 to 2020 (in absolute numbers of patients)

Медицинские учреждения	Вид лечения				
	Радикальные операции абс. (%)	Симптоматическое лечение абс. (%)	Диагностические операции абс. (%)	Паллиативное лечение абс. (%)	Итого абс. (%)
Федеральные медицинские организации	102 (36,5 %)	156 (55,8 %)	20 (7,3 %)	2 (0,4 %)	280 (100 %)
Специализированные онкологические медицинские организации	277 (32,6 %)	275 (32,1 %)	284 (33,4 %)	16 (1,9 %)	852 (100 %)
Городские многопрофильные стационары	305 (24,6 %)	850 (68,5 %)	79 (6,4 %)	7 (0,5 %)	1241 (100 %)
Частные медицинские организации	7 (17,1 %)	8 (19,3 %)	7 (17,1 %)	19 (46,5 %)	41 (100 %)

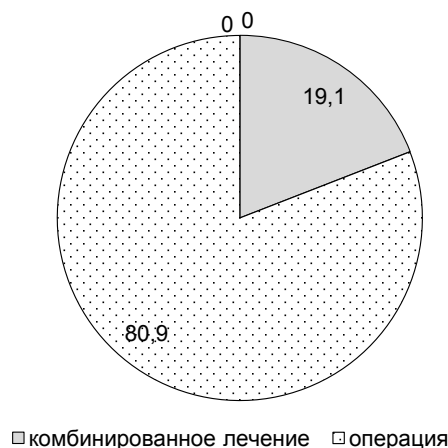


Рис. 5. Распределение пациентов с резектабельной аденокарциномой поджелудочной железы по методам лечения, проводимым в стационарах Санкт-Петербурга в период с 2014 г. по 2020 год ($\Sigma = 513$ пациентов)

Fig. 5. Distribution of patients with resectable pancreatic adenocarcinoma by treatment methods carried out in hospitals of St. Petersburg in the period from 2014 to 2020 ($\Sigma = 513$ patients)

венционной радиологии, активно выполняющих данный вид вмешательств. Также стоит отметить факт самостоятельного обращения пациентов за помощью в данные учреждения. Необходимо добавить, что в ряде случаев симптоматические вмешательства в федеральных и специализированных учреждениях проводятся также в объеме хирургических малоинвазивных вмешательств с целью купирования персистирующего хронического болевого синдрома высокой интенсивности, а также в режимах паллиативной химио- и лучевой терапии, что, как показывает опыт, не выполняется в многопрофильных стационарах.

Большая доля «диагностических операций» у больных АДКПЖ выполнена в специализированных онкологических стационарных организациях. Этому способствуют особенности маршрутизации пациентов с АДКПЖ при подозрении на злокачественное новообразование из звена первичной медико-санитарной помощи в специализированный стационар. В федеральных медицинских организациях и многопрофильных стационарах данный вид помощи в структуре всех вмешательств оказывается в меньшем проценте случаев, и скорее всего это связано с самостоятельным обращением больных.

Проведение «радикальных операций» при АДКПЖ требует от клиники наличия обученного персонала и соответствующего технического обеспечения [9]. Учитывая полученные данные о проведении радикальных операций во всех медицинских организациях Санкт-Петербурга, можно сделать вывод о том, что стационары имеют все необходимое оснащение и обученный персонал для проведения таких вмешательств. Наибольшая доля радикальных операций среди всех оперированных выполнена в федеральных и специализированных онкологических организациях здравоохранения.

Полученные результаты можно объяснить особенностями маршрутизации и обращаемости пациентов, а также научной и практической направленностью работы вышеуказанных медицинских организаций. Госпитализация для проведения радикальной операции является плановой и осуществляется через проведение онкологического консилиума, что также обуславливает полученные результаты. Четвертой части больных, госпитализированных в многопрофильные стационары, также проведено радикальное лечение. Возможно, полученные данные связаны с тем фактом, что проведенные вмешательства выполнялись на койках кафедр медицинских вузов, базирующихся в многопрофильных стационарах.

По данным литературы, наиболее эффективным методом лечения при резектабельной опухоли поджелудочной железы является сочетание оперативного лечения с химио- и лучевой терапией [10, 11]. В нашем исследовании хирургическое вмешательство без нео- и адъювантной терапии выполнено 80,9 % пациентам АДКПЖ вне зависимости от медицинской организации. Данный показатель сопоставим со среднероссийским [3]. 19,1 % пациентам с АДКПЖ проведен комбинированный метод лечения. Комбинация оперативного вмешательства с химио и/или лучевой терапией значительно улучшает отдаленные результаты лечения [12]. Таким образом, только каждый пятый пациент с резектабельной формой АДКПЖ получает комбинированное лечение. Полученные цифры говорят о необходимости пересмотра подходов к лечению пациентов с резектабельными стадиями опухолевого процесса.

ВЫВОДЫ

1. Летальность госпитализированных больных с АДКПЖ остается высокой и составляет от 70 % до 80 % за период с 2017 г. по 2020 г. Доля пациентов, умерших в течение первого года после установления диагноза, оставалась высокой, однако наблюдается тенденция к снижению этого показателя с 78,5 % в 2014 г. до 56,1 % в 2020 г.

2. Необходимо совершенствовать и разрабатывать новые программы выявления АДКПЖ на ранних стадиях, т. к. наше исследование подтвердило сложившуюся ситуацию позднего обращения больных с этим заболеванием. 69,4 % пациентов впервые обращаются за медицинской помощью с III и IV стадиями заболевания.

3. Доля пациентов, которым выполнены радикальные операции в городских многопрофильных стационарах (24,6 %), приближается к показателям федеральных и специализированных онкологических стационаров, что свидетельствует о хорошем кадровом и ресурсном обеспечении городских многопрофильных больниц.

4. Для достижения лучших результатов стационарного лечения пациентов с АДКПЖ рекомен-

дуются пересмотреть клинические рекомендации, направленные на увеличение объемов комбинированного лечения таких больных как одного из основных методов лечения пациентов с резектабельными стадиями АДКПЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Miller K. D., Siegel R. L. Cancer statistics, 2019 // *CA Cancer J Clin.* 2019. – Vol. 69, № 1. – P. 7–34. Doi: 10.3322/caac.21551.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
3. Гранов Д. А., Додонова И. В., Кочорова Л. В. и др. Анализ статистических показателей населения Санкт-Петербурга, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы // *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 155–164. Doi: 10.17816/brmma60343.
4. Gaduputi V., Rawla P., Sunkara T. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors // *World J Oncol.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 10–27. Doi: 10.14740/wjon1166.
5. Кудашкин Н. Е., Лядов В. К., Подлужный Д. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* – 2021. – Т. 11, № 3s2. – С. 468–482. Doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-27.
6. Coleman H. G., Jones C., Kelly P. et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes // *World J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, № 43. – P. 4846–4861. Doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
7. Fremgen A., Menck H. R., Sener S. F., Winchester D. P. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985–1995, using the National Cancer Database // *J Am Coll Surg.* 1999; 189(1):1–7. Doi: 10.1016/s1072-7515(99)00075-7.
8. Котельников А. Г., Патютко Ю. И., Подлужный Д. В., Поляков А. Н. Эволюция хирургии рака головки поджелудочной железы и периапулярной зоны // *Анналы хир. гепатол.* – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 45–53. Doi: 10.16931/1995-5464.2019345-53.
9. Heslin M. J., Ho V. Effect of hospital volume and experience on in-hospital mortality for pancreaticoduodenectomy // *Ann Surg.* – 2003. – Vol. 237. – P. 509–14. Doi: 10.1097/01.SLA.0000059981.13160.97.
10. Russell R. C. G., Shankar A. Recent advances in the surgical treatment of pancreatic cancer // *World J Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 7, № 5. – P. 622–626. Doi: 10.3748/wjg.v7.i5.622.
11. Demartines N., Deplanque G. Pancreatic cancer: are more chemotherapy and surgery needed? // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – P. 985–986. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)30126-5.
12. Cosenza G., Ferrari L., La Torre M. et al. Hospital volume, margin status, and long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma // *Am. Surg.* 2012. – Vol. 78. – P. 225–229.

REFERENCES

1. Jemal A., Miller K. D., Siegel R. L. Cancer statistics, 2019 // *CA Cancer J Clin.* 2019; 69:7–34. Doi: 10.3322/caac.21551.
2. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Shahzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). M.: MNIОI im. P. A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2021. (In Russ.).
3. Granov D. A., Dodonova I. V., Kochorova L. V. et al. Analysis of statistic indicators of the St. Petersburg population with malignant neoplasms of the pancreas // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021; 23(2):155-164. Doi: 10.17816/brmma60343. (In Russ.).
4. Gaduputi V., Rawla P., Sunkara T. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors // *World J Oncol.* 2019;10(1):10–27. Doi:10.14740/wjon1166.
5. Kudashkin N. E., Ljadov V. K., Podluzhnyj D. V. et al. Practical recommendations for the treatment of pancreatic cancer // *Malignant Tumors: Practical Recommendations of RUSSCO.* 2021;11(3s2):468–482. Doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-27. (In Russ.).
6. Coleman H. G., Jones C., Kelly P. et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes // *World J Gastroenterol.* 2018; 24(43):4846–4861. Doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
7. Fremgen A., Menck H. R., Sener S. F., Winchester D. P. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985–1995, using the National Cancer Database // *J Am Coll Surg.* 1999;189(1):1–7. Doi: 10.1016/s1072-7515(99)00075-7.
8. Kotelnikov A. G., Patyutko Yu. I., Podluzhnyi V. D., Polyakov A. N. Evolution of surgery for pancreatic head and periaampullary cancer // *Annals of Surgical Hepatology.* 2019;24(3):45–53. Doi: 10.16931/1995-5464.2019345-53 (In Russ.).
9. Heslin M.J., Ho V. Effect of hospital volume and experience on in-hospital mortality for pancreaticoduodenectomy // *Ann Surg.* 2003;237:509–14. Doi: 10.1097/01.SLA.0000059981.13160.97.
10. Russell R. C. G., Shankar A. Recent advances in the surgical treatment of pancreatic cancer // *World J Gastroenterol.* 2001;7(5):622–626. Doi: 10.3748/wjg.v7.i5.622.
11. Demartines N., Deplanque G. Pancreatic cancer: are more chemotherapy and surgery needed? // *Lancet.* 2017;389:985–986. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)30126-5.
12. Cosenza G., Ferrari L., La Torre M. et al. Hospital volume, margin status, and long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma // *Am. Surg.* 2012;78:225–229.

Информация об авторах

Моисеенко Владислав Евгеньевич, кандидат медицинских наук, врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» (Санкт-Петербург, Россия); **Павловский Александр Васильевич**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-003-3994-1329; **Гранов Дмитрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» (Санкт-Петербург, Россия), зав. кафедрой радиологии и хирургических технологий факультета последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8746-8452; **Кочорова Лариса Валерьяновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9016-8602; **Вишняков Николай Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный доктор наук РФ, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Хижа Валентин Васильевич**, кандидат медицинских наук, зав. отделом медицинской статистики опухолевых заболеваний, СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» (Санкт-Петербург, Россия); **Язенок Аркадий Витальевич**, доктор медицинских наук, доцент, директор, СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» (Санкт-Петербург, Россия); **Ширшова Наталья Юрьевна**, кандидат медицинских наук, главный врач, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 32» (Санкт-Петербург, Россия); **Соловьева Людмила Александровна**, врач хирург отделения хирургии № 1, аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7435-8326.

Information about authors

Moiseenko Vladislav E., Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Oncologist of the Department of Surgery № 2, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov (Saint Petersburg, Russia); **Pavlovsky Aleksandr V.**, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Fellow of the Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-003-3994-1329; **Granov Dmitrij A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8746-8452; **Kochorova Larisa V.**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Public Health and Healthcare, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9016-8602; **Vishnjakov Nikolaj I.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Sciences of the Russian Federation, Head of the Department of Public Health and Healthcare, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Hizha Valentin V.**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Medical Statistics of Tumor Diseases, Saint Petersburg Medical Information and Analytical Center (Saint Petersburg, Russia); **Jazenok Arkadij V.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director, Saint Petersburg Medical Information and Analytical Center (Saint Petersburg, Russia); **Shirshova Natal'ja Ju.**, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Saint Petersburg City Polyclinic № 32 (Saint Petersburg, Russia); **Solovyova Lyudmila A.**, Surgeon of the Department of Surgery №1, Postgraduate Student of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7435-8326.



© СС 0 Коллектив авторов, 2023

УДК 616.712-089 : 576.32.36-08

DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-27-36

И. С. Поляков^{1,2}, В. А. Порханов^{1,2}, А. Л. Коваленко¹, И. В. Гилевич^{1,2*}, О. Н. Понкина¹,
В. С. Зима¹, Д. Д. Карал-оглы³, С. В. Орлов³, А. С. Сотниченко², А. Г. Завгородняя^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», г. Сочи, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Поступила в редакцию 02.05.2023 г.; принята к печати 19.05.2023 г.

Резюме

Введение. Бронхиальные свищи чаще всего возникают после оперативного вмешательства на легких и являются крайне тяжелым осложнением с высокой смертностью. Способы лечения бронхиальных свищей, несмотря на их разнообразие, не всегда являются эффективными. В работе представлен способ профилактики развития бронхиальных свищей, основанный на клеточной терапии.

Цель — оценить влияние клеточной терапии на регенерацию поврежденной ткани бронха в эксперименте на нечеловекообразных приматах.

Методы и материалы. Исследование было выполнено на 6 особях нечеловекообразных приматов. Лабораторные животные были разделены на 2 группы: опытная и контрольная. Каждому примату была выполнена левая пневмоэктомия с формированием культи главного бронха. В опытной группе в зону культи был введен регенеративный продукт, в контрольной группе — 0,9 % раствор NaCl. Регенеративный продукт состоял из аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, активированной температурным лизисом, и культуры ксеногенных фибробластов. Период наблюдения за приматами составил 7, 14 и 21 суток, в течение которого забирали периферическую кровь для изучения динамики биологически активных веществ. По окончании периода наблюдения было проведено гистологическое исследование аутопсийного материала.

Результаты. В первые сутки в обеих группах наблюдалась типичная воспалительная реакция, связанная с интраоперационным повреждением тканей, но в дальнейшем морфологические изменения в обеих группах были различными. В опытной группе воспалительные явления были слабо выражены, восстановление непрерывности слизистой оболочки и формирование рубцовой ткани начинало происходить раньше, чем в группе контроля. Анализ динамики плазменных медиаторов в послеоперационном периоде выявил более раннее доминирование репаративных процессов в опытной группе.

Заключение. Результаты исследования показали, что клеточная терапия способствует ускорению процессов регенерации тканей, тем самым предотвращая несостоятельность шва культи бронха.

Ключевые слова: нечеловекообразные приматы, бронхиальные свищи, клеточная терапия, фибробласты, плазма, обогащенная тромбоцитами

Для цитирования: Поляков И. С., Порханов В. А., Коваленко А. Л., Гилевич И. В., Понкина О. Н., Зима В. С., Карал-оглы Д. Д., Орлов С. В., Сотниченко А. С., Завгородняя А. Г. Возможности клеточной терапии в торакальной хирургии. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(1):27–36. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-27-36.

* Автор для связи: Ирина Валериевна Гилевич, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, 350086, Россия, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. E-mail: giliriv@list.ru.

Igor S. Polyakov^{1, 2}, Vladimir A. Porhanov.^{1, 2}, Aleksey L. Kovalenko¹, Irina V. Gilevich^{1, 2*}, Olga N. Ponkina¹, Viktor S. Zima¹, Djina D. Karal-ogly³, Sergey V. Orlov³, Alexander S. Sotnichenko², Anna G. Zavgorodnyaya^{1, 2}

¹ Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital №1 named after Professor S. V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

³ Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia

POSSIBILITIES OF CELL THERAPY IN THORACIC SURGERY

Received 02.05.2023; accepted 19.05.2023

Summary

Introduction. Bronchial fistula often occurs after lung surgery. This is an extremely severe complication with high mortality. Despite the variety methods for the treatment of bronchial fistula, the results are not always effective. In our paper, we presented a method of preventing the development of bronchial fistula based on the cell therapy.

The **objective** of the study was to evaluate the effects of the cell therapy on the regeneration of damaged bronchial tissue in an experiment on non-human primates.

Methods and materials. The study was performed on 6 non-human primates. Laboratory animals were divided into 2 groups: experimental and control. The left pneumonectomy with the formation of a stump of the main bronchus was done in each primate. In the experimental group, a regenerative product was introduced into the stump; in the control group, 0.9 % NaCl solution was used. The regenerative product consisted of autologous platelet-rich plasma activated by thermal lysis and the suspension of the xenogeneic fibroblast's culture. The primates were observed for 7, 14 and 21 days, the peripheral blood was taken to study the dynamics of biologically active substances. A histological examination of the autopsy material was performed at the end of the follow-up time.

Results. On the early postoperative period, a typical inflammatory reaction was observed and resulted by the intraoperative tissue damage. Then the morphological changes were different in both group. The inflammatory were mild, the restoration of the natural function of the mucous membrane and the formation of scar tissue were earlier in the experimental group than in the control group. An analysis of the dynamics of plasma mediators in the postoperative period revealed an earlier dominance of regenerative processes in the experimental group.

Conclusion. The results of the study showed that the cell therapy stimulates the tissue regeneration, thereby preventing the failure of the bronchial stump suture.

Keywords: non-human primates, bronchial fistula, cell therapy, fibroblasts, platelet rich plasma

For citation: Polyakov I. S., Porhanov V. A., Kovalenko A. L., Gilevich I. V., Ponkina O. N., Zima V. S., Karal-ogly D. D., Orlov S. V., Sotnichenko A. S., Zavgorodnyaya A. G. Possibilities of cell therapy in thoracic surgery. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(1):27–36. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-27-36.

* **Corresponding author:** Irina V. Gilevich, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital №1 named after Professor S. V. Ochapovsky, 167, 1 May str., Krasnodar, 350086, Russia. E-mail: giliv@list.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальный свищ (БС) представляет собой патологический процесс, при котором образуется сообщение между бронхиальным деревом и плевральной полостью [1]. БС обычно возникает в результате резекции легкого, причем частота колеблется от 4,5 до 20 % после пневмонэктомии [2], а смертность, связанная с БС, составляет от 16,0 до 71,2 % [3–5].

Сроки начала и распознавания бронхоплевральных свищей сильно варьируют, но, как правило, приходятся на 10–20 дни после операции [3]. Лечение БС проводят с помощью методов видеоассистированной торакоскопической хирургии, открытой торакотомии или эндоскопических методов [6]. Для закрытия дефектов дыхательных путей часто применяют внутригрудную транспозицию сальника [7, 8], введение окклюдеров, стентов, фибринового клея и др. [1, 9, 10].

Современные хирургические подходы к закрытию бронхоплевральных свищей, хотя и крайне неоднородны, не являются надежными или одинаково успешными, отличаются травматичностью, сопряжены со значительным риском осложнений, высокой частотой повторной несостоятельности

культи бронха и летальностью, достигающей 18–50 % [11].

Основной патогенетический вариант развития свищей заключается в нарушении местного кровоснабжения и ишемическом некрозе стенки бронха. По мнению многих авторов, снизить риск развития бронхоплевральных свищей можно за счет улучшения васкуляризации культы. Применение клеточной терапии, в основе которой лежит стимуляция регенеративных процессов, в том числе и неоангиогенеза, должно будет оказывать положительный эффект на культю бронха [12].

Терапевтическая эффективность клеточной терапии для лечения свищей разной локализации изучается во многих исследованиях. Так, в литературе представлены результаты применения клеточной терапии в лечении пищеводных, колоректальных свищей, а также бронхиальной локализации [13–18]. В качестве клеточного продукта современные авторы рассматривают мезенхимальные стволовые клетки, полученные из разных источников, в том числе из жировой ткани, фибробласты, эндотелиоциты и эпителиоциты [3, 5, 18–20]. В некоторых работах описаны результаты

применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, фибринового клея, факторов роста [1, 21 – 23].

В нашей работе в качестве модели экспериментального животного были использованы приматы. Выбор данной модели был основан на анатомическом и физиологическом сходстве дыхательной системы приматов и человека, что позволило бы максимально точно воспроизвести все аспекты оперативного вмешательства на легких: выделение дыхательных путей и легких, технику наложения швов, перевязку сосудов и с учетом особенностей животной модели полноценно оценить последующие результаты клеточной терапии.

Цель исследования — оценить влияние клеточной терапии на регенерацию поврежденной ткани верхних дыхательных путей в эксперименте на нечеловекообразных приматах.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Создание экспериментальной модели. Исследование выполнено на 6 нечеловекообразных приматах вида *Pario anubis* (павианы анубисы) в условиях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии». Содержание приматов и все манипуляции проводились в соответствии с требованиями ГОСТ 33215-2014 от 07.01.2016 г. «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и ГОСТ 33218-2014 от 07.01.2016 г. «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами». Ход экспериментальных исследований был согласован и контролировался биоэтической комиссией ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», протокол № 92/1. Павианов брали в эксперимент после двухнедельного карантина.

Все исследования выполняли на половозрелых особях мужского пола средним возрастом $11,6 \pm 5,0$ лет, весом — $21,9 \pm 4,41$ кг. Павианы были разделены на 2 группы: опытная и контрольная. Опытной группе вводили регенеративный продукт, контрольной группе — физиологический раствор NaCl 0,9 %.

Модель дефекта верхних дыхательных путей была воссоздана с применением анестезиологического пособия и активной хирургической тактики. Под общим наркозом после обработки операционного поля выполняли левую торакотомия по 4 межреберью длиной 10 см. После мобилизации левого главного бронха выполнена пневмонэктомия и сформирована культя главного бронха. В культю бронха в зону шва вводили исследуемые продукты в объеме 4 мл. Кожный разрез ушит. В течение 7 дней после операции была назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном 100 мг.

Приматов выводили из эксперимента по истечении 7, 14 и 21 суток после операции. Весь период

эксперимента животные содержались в индивидуальных клетках. Регулярно проводился мониторинг витальных и физиологических показателей, забор периферической крови для проведения исследований.

Приготовление регенеративного продукта. Регенеративный продукт, вводимый в зону культы бронха, включал в себя 2 компонента: 1) аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами, активированная температурным лизисом (лизат тромбоцитов); 2) ксеногенные дермальные фибробласты.

Для эксперимента использовали ксеногенные дермальные фибробласты человека, P4, полученные из криобанка лаборатории. За 3 дня до эксперимента культуру фибробластов размораживали и пассировали стандартным методом на культуральный флакон в полной питательной среде, включающей в себя раствор DMEM (Gibco, США), 10 % фетальную бычью сыворотку (BioScience, Израиль) и 1 % раствор антибиотика-антимикотика (BioScience, Израиль). В день эксперимента культура клеток была трипсинизирована и подготовлена в виде суспензии для применения. Для однократного введения было использовано 6 млн клеток в 2 мл.

Для получения лизата тромбоцитов за 3 дня до эксперимента у приматов забирали периферическую кровь в объеме 20 мл. Путем двукратного центрифугирования выделяли плазму, обогащенную тромбоцитами, после чего ее помещали в морозильную камеру на -80°C и подвергали циклу заморозки-разморозки для дегрануляции гранул тромбоцитов и получения 2 мл лизата. Готовый двухкомпонентный регенеративный продукт использовали для введения в раневую поверхность в общем объеме 4 мл.

Гистологическое исследование. Аутопсийный материал фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине для дальнейшего гистологического анализа. После фиксации проводили заливку образцов в парафин по стандартной методике с получением парафиновых блоков. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм получали при помощи ротационного микротомы и помещали на высокоадгезивные стекла с полилизинным покрытием. Для общегистологической оценки срезы депарафинизировали и гидратировали с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином.

Иммуноферментный анализ. Для изучения динамики провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, факторов роста проводили забор периферической крови в ЭДТА-пробирки с последующим центрифугированием, выделением плазмы и замораживанием при -20°C . Количественное определение содержания цитокинов в образцах плазмы проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). В работе применяли наборы моноклональных антител против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6),

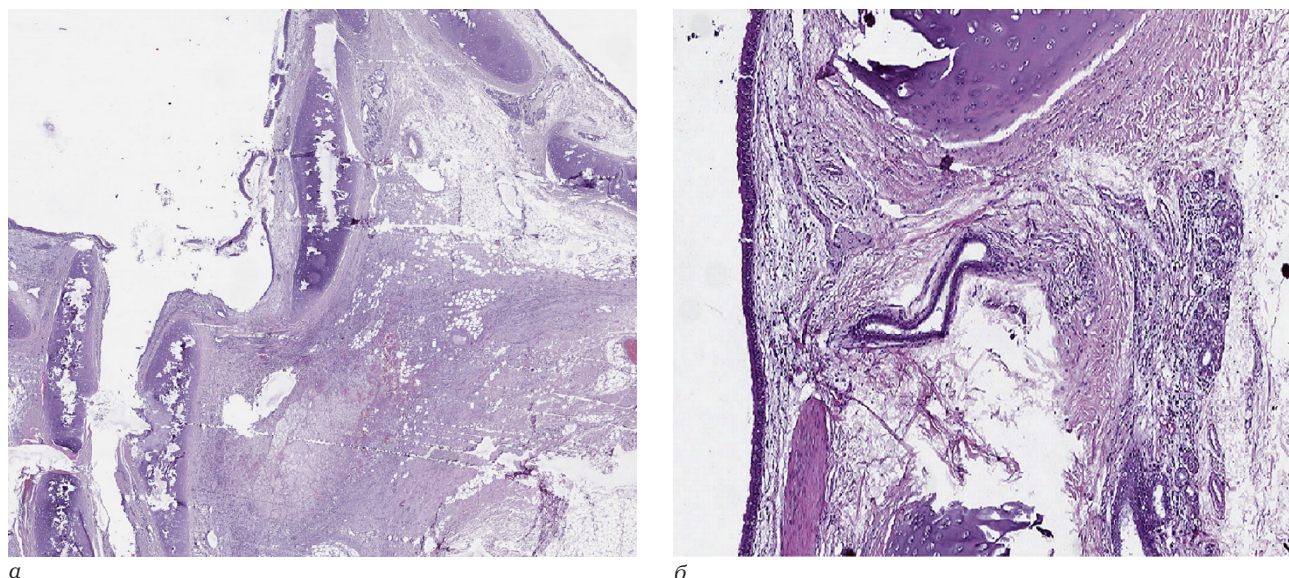


Рис. 1. Морфологический анализ ткани культи бронха на 7-е сутки после операции: а — контрольная группа; б — опытная группа. Окраска гематоксилин — эозином Ув.: $\times 100$

Fig. 1. Morphological analysis of bronchial stump on 7th day after operation: а — control group; б — experimental group. H&E staining. Magnification: $\times 100$

интерлейкина-10 (IL-10), металлопротеиназы-2 (MMP-2), тромбоцитарного фактора роста (PDGF).

Для статистической обработки данных использовали как параметрические, так и непараметрические критерии, обработку материалов исследования осуществляли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6. Значения достоверности различия выражались в виде «р», где $p < 0,05$ считалось статистически достоверным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В периоде наблюдения за павианами обеих групп интра- и постоперационная летальность отсутствовала. Ни одного случая инфекционных осложнений зафиксировано не было. Физиологические параметры, такие как частота дыхания, сердечный ритм и температура варьировали в пределах нормы.

Применение у приматов двухкомпонентного продукта из лизата тромбоцитов и культуры фибробластов не привело к развитию аллергических реакций, гнойно-воспалительных изменений, токсических реакций, что было подтверждено как клинически, так и гистологически.

В первые сутки в обеих группах экспериментальных животных наблюдалась банальная воспалительная реакция, связанная с интраоперационным повреждением тканей. Однако в последующие дни наблюдения динамика течения раневого процесса в контрольной и опытной группах отличалась.

В контрольной группе в течение 7 суток после операции (рис. 1, а) в области оперативного вмешательства в бронхе был сформирован некротический дефект, дно которого представлено юной

грануляционной тканью, покрытой фибрином. Сохранившийся респираторный эпителий наползал с краев раны на поверхность грануляционной ткани. В эпителиальных клетках отсутствовали признаки секреторной деятельности и обнаруживалась выраженная базофилия цитоплазмы.

В отличие от контрольной, в опытной группе (рис. 1, б) отмечалось abortивное течение воспалительной реакции в области оперативного вмешательства, отсутствовали признаки выраженных экссудативных и инфильтративных проявлений, некротических изменений. Вокруг лигатур в области культи бронха формировались гранулемы инородных тел, в состав которых входили многочисленные малодифференцированные соединительнотканые клетки, макрофаги, гигантские многоядерные клетки, новообразованные капилляры, фибробласты и тонкие коллагеновые волокна. К этому времени наблюдались и признаки формирования созревающей грануляционной ткани в области резекции с преобладанием фибробластов и коллагеновых волокон.

Дальнейшее наблюдение показало, что через 14 суток в контрольной группе (рис. 2, а) продолжали наблюдаться признаки умеренной воспалительной реакции, интрамуральный некроз стенки бронха, неполная эпителизация его культи, покрытой фибриновой пленкой. В участках подслизистого слоя имело место нарушение микроциркуляции в виде отека, стазов и диапедезных кровоизлияний.

В то же время в опытной группе (рис. 2, б) в стенке бронха и перибронхиально в зоне лигатур определялась оформленная волокнистая рубцовая ткань, отмечалось полное восстановление непрерывности слизистой оболочки. Дистальная часть

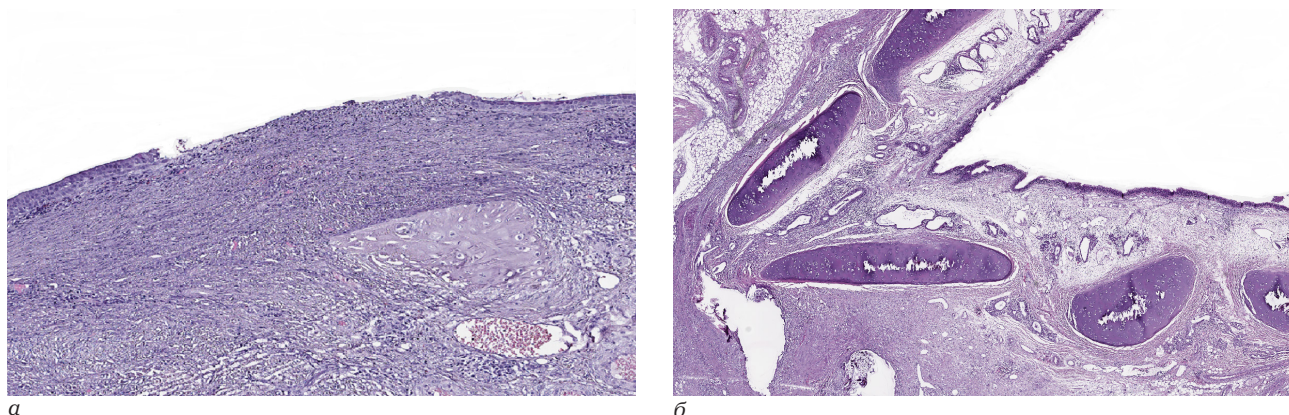


Рис. 2. Морфологический анализ ткани культи бронха на 14 сутки после операции: а — контрольная группа; б — опытная группа. Окраска гематоксилин-эозином Ув.: $\times 100$

Fig. 2. Morphological analysis of bronchial stump on 14th day after operation: а — control group; б — experimental group. H&E staining. Magnification: $\times 100$

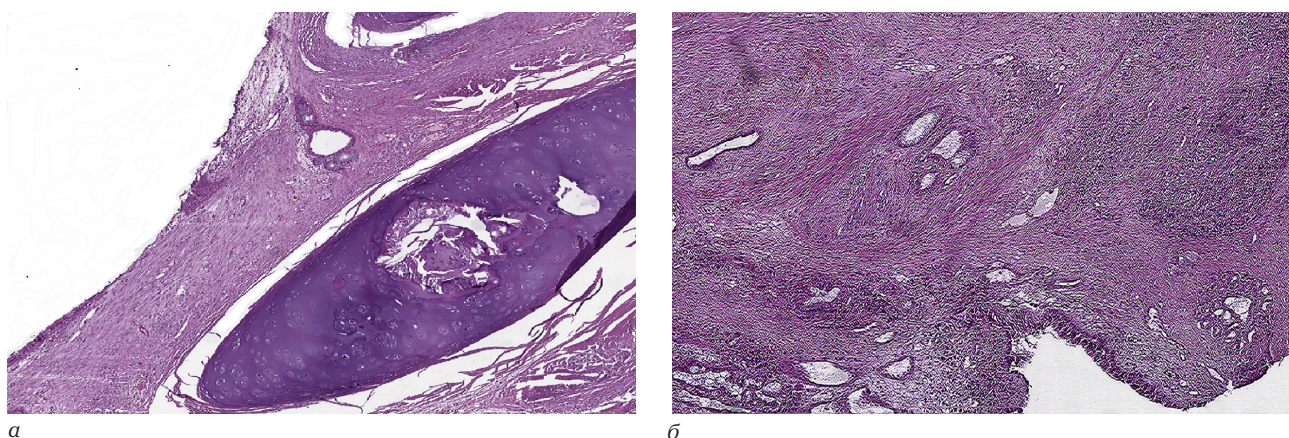


Рис. 3. Морфологический анализ ткани культи бронха на 21 сутки после операции: а — контрольная группа; б — опытная группа. Окраска гематоксилин-эозином Ув.: $\times 200$

Fig. 3. Morphological analysis of bronchial stump on 21th day after operation: а — control group; б — experimental group. H&E staining. Magnification: $\times 200$

культи бронха в подслизистом слое имела полоску рубцовой ткани с клетками респираторного эпителия, что, в свою очередь, свидетельствовало о доминировании регенеративных процессов.

Обнаруженные морфологические изменения в обеих группах через 21 день соответствовали этапу завершения пролиферативной фазы послеоперационной воспалительной реакции и окончания формирования рубцовой ткани. В контрольной группе подслизистый слой был представлен плотной волокнистой тканью с разнонаправленными волокнами и сохранением участков неполного восстановления эпителия (рис. 3, а). В опытной группе отмечалось полное восстановление непрерывности слизистой оболочки с многоядным мерцательным эпителием, была сформирована плотная рубцовая ткань в подслизистом слое с однонаправленными коллагеновыми волокнами по силе натяжения (рис. 3, б).

Результаты анализа динамики плазменных медиаторов в послеоперационном периоде выявили различия в группах наблюдения. Наиболее выраженные изменения концентрации IL-6 в опытной группе были отмечены в раннем послеоперационном периоде с максимумом на 3 и 7 сутки с посте-

пенным снижением в последующие дни наблюдения, в отличие от контрольной, где постепенное увеличение концентрации IL-6 достигло максимальных значений к 14 суткам наблюдения. В опытной группе уровень VEGF линейно увеличивался в послеоперационном периоде начиная с 3 дня наблюдения (172,4 пг/мл) вплоть до 21 суток (318,6 пг/мл). В отличие от этого, в контрольной группе отсутствовала выраженная динамика VEGF (средний $565,24 \pm 29,5$ пг/мл) на всем периоде наблюдения, $p \leq 0,05$. В соответствии с нашими данными, уровень PDGF также увеличивался в течение всего периода наблюдения в опытной группе с 934,0 пг/мл до 6177,8 пг/мл, в то время как в контрольной группе максимальная концентрация уровня PDGF была выявлена на 3 (4123,4 пг/мл) и 14 сутки (3950,2 пг/мл), $p \leq 0,05$.

Концентрация IL-4 в опытной группе постепенно увеличивалась на всем протяжении наблюдения с 6,8 до 8,6 пг/мл, в контрольной группе динамика IL-4 не была выражена и оставалась в пределах $2,52 \pm 0,2$ пг/мл. Примечательно, что статистически значимой разницы между динамикой IL-10 в группах наблюдения не было выявлено, $p = 0,05$. В

обеих группах максимальное повышение концентрации IL-10 наблюдалось на 14 сутки. При исследовании динамики ММП-2 в опытной группе было выявлено изменение его концентрации в течение периода наблюдения с прогрессивным увеличением к 14 суткам с 390,6 до 640,0 нг/мл, $p \leq 0,05$, в контрольной группе не было обнаружено существенной динамики ММП-2, уровень оставался в одних и тех же пределах в течение 21 дня и составил $454,5 \pm 26,2$ нг/мл.

Полученные данные свидетельствуют о более раннем доминировании репаративных процессов в опытной группе вследствие подавления выраженности воспалительной реакции, ускоренного перехода к пролиферативной фазе, что может быть опосредовано паракринным действием исследуемого продукта.

В нашей работе описан новый терапевтический подход к профилактике и лечению бронхиальных свищей, основанный на применении двухкомпонентного регенеративного продукта из фибробластов и лизата тромбоцитов. Мы учли, что фибробласты являются основными клетками соединительной ткани, а плазма, обогащенная тромбоцитами, известна содержанием значительного количества факторов роста.

Принимая во внимание эволюционную близость обезьян и человека и их анатомо-физиологическое сходство, предложенный метод был апробирован на модели нечеловекообразных приматов. По мнению В. З. Агрба и др. (2012) данные, полученные на приматах в эксперименте, наиболее адекватно отражают аналогичные процессы у человека [24].

В настоящее время имеются описанные в литературе результаты клеточной терапии свищей на основе применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Полученные на различных моделях животных (коза, свинья, крысы) результаты были признаны достаточно многообещающими, хотя механизмы регенерации остаются не до конца ясными [25]. Почти во всех случаях применяли инъекционные методы введения и использовали каркасы или фибриновый клей в качестве носителей для клеток [26].

В работе F. Petrella et al. (2104) была оценена эффективность терапии МСК бронхиальных свищей на модели козы. Полученные данные свидетельствовали, что данный способ эффективно позволяет закрыть бронхоплевральную фистулу, в отличие от контрольной группы, где свищи сохранялись по истечении 28-дневного срока наблюдения. Гистологически было подтверждено закрытие свища за счет пролиферации фибробластов и развития коллагенового матрикса [5].

Результаты успешного лечения БС МСК у людей описаны многими авторами, но в большинстве работ представлены единичные клинические случаи [5, 19, 27]. J. M. Aho et al. (2016) описывают применение графта из синтетического полимерного мате-

риала, засеянного аутологичными МСК, для закрытия бронхиальных свищей. Однако для установки такого графта требовалось проведение повторной торакотомии и время (5 дней) для его подготовки [3].

Считается, что регенеративный потенциал МСК связан с паракринным эффектом, со стимуляцией пролиферации фибробластов и синтезом коллагенового матрикса, с иммуномодуляцией, влиянием на неоваскуляризацию за счет секреции различных факторов роста [3, 5, 28, 29].

Учитывая, что в основе механизма лежит активация фибробластов, мы решили использовать непосредственно сами эти клетки совместно с лизатом тромбоцитов, полученным из плазмы, обогащенной тромбоцитами. Ранее в работе В. И. Егорова и др. (2015) были представлены положительные результаты применения аллогенных фибробластов для лечения БС размером до 5 мм с положительным эффектом [30].

Общеизвестно, что бронхопластика, лимфодиссекция, радиотерапия и/или химиотерапия являются высокими факторами риска развития несостоятельности культи анастомоза прежде всего за счет нарушения тканевой микроциркуляции [26]. Поэтому потенцирование неоваскуляризации, снижение риска ишемии культи бронха является необходимым условием для предотвращения развития свищей. Плазма, обогащенная тромбоцитами, содержит многократно увеличенную концентрацию VEGF, стимулирующего неоваскуляризацию, фактора роста фибробластов, тканевого фактора роста и многих других факторов, активно влияющих на миграцию клеток, их пролиферацию. Основываясь на этих свойствах, был обусловлен выбор лизата тромбоцитов, полученного из плазмы, обогащенной тромбоцитами, в качестве составляющего компонента для регенеративного продукта [31].

Предложенный нами способ демонстрировал стимуляцию клеточной пролиферации и ускоренный синтез коллагена в области культи бронха, что было подтверждено морфологическим анализом. В опытной группе наблюдалась более выраженная пролиферация фибробластов и развитие коллагенового матрикса с формированием рубцовой ткани, необходимой для предотвращения эпизодов несостоятельности культи.

Повышение уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови характерно для раннего послеоперационного периода, что было показано в обеих группах наблюдения за павианами. В последующие дни наблюдения динамика изменений медиаторов воспаления и факторов роста в контрольной и опытной группах животных различалась. Так, например, в опытной группе возрастание концентрации IL-4 в послеоперационном периоде может благоприятно влиять на процессы заживления. В исследованиях показано, что IL-4 является секретируемым цитокином, который регулирует функцию фибробластов, в том числе

способствует дифференцировке миофибробластов, отложению коллагена и пролиферации [32]. IL-10, изменения концентрации которого были одинаковы для обеих групп, стимулирует ангиогенез *de novo*, тканевую регенерацию и ремоделирование ткани [33]. Показано, что IL-6, несмотря на его провоспалительный эффект, дополнительно стимулирует пролиферацию эпителия [34]. На основании этих данных можно предположить, что более раннее повышение концентрации противовоспалительных цитокинов в опытной группе дополнительно свидетельствует о более выраженных репаративных процессах. Следует отметить, что в опытной группе также наблюдалась динамика возрастания концентрации плазменных факторов роста, которые стимулируют клеточные реакции за счет миграции клеток, их пролиферации, активации синтетической функции [35]. Исследование функционирования металлопротеиназы показало, что MMP-2 обнаруживается вблизи разрывов базальной мембраны эпителия легкого при его фиброзе. Их действие связано с деградацией базальной мембраны, которая усиливает фибропролиферативные реакции легких путем индукции ангиогенеза [36]. В опытной группе было отмечено возрастание концентрации металлопротеиназы-2 и усиление фибропролиферативных процессов. Таким образом, изучение плазменных биологически активных веществ дополнительно показало, что при применении регенеративного продукта наблюдается более ранний переход к стадии пролиферации и заживления ткани.

ВЫВОДЫ

Наши данные свидетельствуют о том, что клеточная терапия культи бронха двухкомпонентным регенеративным продуктом может способствовать ускорению процессов регенерации тканей, тем самым предотвращая несостоятельность бронхиального шва культи. Необходимо продолжить исследование этого метода, который, возможно, будет представлять потенциальную альтернативу ранней повторной операции, когда хирургические процедуры имеют крайне высокий риск, и метод в последующем может служить эффективным мини-инвазивным подходом к лечению свищей.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guo S., Bai Y., Li Y., Chen T. A large central bronchopleural fistula closed by bronchoscopic administration of recombinant bovine basic fibroblast growth factor: a case report // *Respiration*. – 2021. – Vol. 100, № 10. – P. 1000–1004. Doi: 10.1159/000514717.
2. Порханов В. А., Поляков И. С., Кононенко В. Б. и др. Трансгестеральная окклюзия свища главного бронха после пневмонэктомии // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2020. – Т. 10. – С. 11–22. Doi: 10.17116/hirurgia202010111.
3. Aho J. M., Dietz A. B., Radel D. J. et al. Closure of a recurrent bronchopleural fistula using a matrix seeded with patient-derived mesenchymal stem cells // *Stem Cells Transl Med*. – 2016. – Vol. 5, № 10. – P. 1375–1379. Doi: 10.5966/sctm.2016-0078.
4. Li S., Fan J., Liu J., Zhou J., Ren Y., Shen C., Che G. Neoadjuvant therapy and risk of bronchopleural fistula after lung cancer surgery: a systematic meta-analysis of 14 912 patients // *Jpn J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 46, № 6. – P. 534–46. Doi: 10.1093/jjco/hyw037.
5. Petrella F., Toffalorio F., Brizzola S. et al. Stem cell transplantation effectively occludes bronchopleural fistula in an animal model // *Ann Thorac Surg*. – 2014. – Vol. 97, № 2. – P. 480–3. Doi: 10.1016/j.athoracsurg.2013.10.032.
6. Skrzypczak P., Roszak M., Kasprzyk M. et al. The technique of stump closure has no impact on post-pneumonectomy bronchopleural fistula in the non-small cell lung cancer – a cross-sectional study // *J Thorac Dis*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 3343–3351. Doi: 10.21037/jtd-22-240.
7. Uchibori A., Okada S., Takeda-Miyata N. et al. Omental flap for bronchopleural fistula after pneumonectomy and aorta replacement // *Ann Thorac Surg*. – 2020. – Vol. 109, № 5. – P. e349–e351. Doi: 10.1016/j.athoracsurg.2019.08.079.
8. Saadi A., Perentes J. Y., Gonzalez M. et al. Vacuum-assisted closure device: a useful tool in the management of severe intrathoracic infections // *Ann Thorac Surg*. – 2011. – Vol. 91, № 5. – P. 1582–9. Doi: 10.1016/j.athoracsurg.2011.01.018.
9. Passera E., Guanella G., Meroni A. et al. Amplatzer device and vacuum-assisted closure therapy to treat a thoracic empyema with bronchopleural fistula // *Ann Thorac Surg*. – 2011. – Vol. 92, № 2. – P. e23–5. Doi: 10.1016/j.athoracsurg.2011.03.047.
10. Iwasaki M., Shimomura M., Ii T. Negative-pressure wound therapy in combination with bronchial occlusion to treat bronchopleural fistula: a case report // *Surg Case Rep*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 61. Doi: 10.1186/s40792-021-01144-4.
11. Mazzella A., Pardolesi A., Maisonneuve P. et al. Bronchopleural fistula after pneumonectomy: risk factors and management, focusing on open-window thoracostomy // *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 104–113. Doi: 10.1053/j.semtcvs.2017.10.003.
12. Trivisonno A., Nachira D., Boškoski I. et al. Regenerative medicine approaches for the management of respiratory tract fistulas // *Stem Cell Res Ther*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 451. Doi: 10.1186/s13287-020-01968-1.
13. Xue X., Yan Y., Ma Y. et al. Stem-cell therapy for esophageal anastomotic leakage by autografting stromal cells in fibrin scaffold // *Stem Cells Transl Med*. – 2019. – Vol. 8, № 6. – P. 548–556. Doi: 10.1002/sctm.18-0137.

14. Sersar S. I., Maghrabi L. A. Respiratory-digestive tract fistula: two-center retrospective observational study // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 218–223. Doi: 10.1177/0218492318755013.
15. Choi S., Jeon B. G., Chae G., Lee S. J. The clinical efficacy of stem cell therapy for complex perianal fistulas: a meta-analysis // *Tech Coloproctol.* – 2019. – Vol. 23, № 5. – P. 411–427. Doi: 10.1007/s10151-019-01994-z.
16. Castro-Poceiro J., Fernández-Clotet A., Panés J. Mesenchymal stromal cells in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease // *Immunotherapy.* – 2018. – Vol. 10, № 14. – P. 1203–1217. Doi: 10.2217/imt-2018-0099.
17. Panés J., García-Olmo D., Van Assche G. et al. AD-MIRE CD study group collaborators. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy, № Cx601. – P. for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 154, № 5. – P. 1334–1342.e4. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.020.
18. Zeng Y., Gao H. Z., Zhang X. B., Lin H. H. Closure of bronchopleural fistula with mesenchymal stem cells: case report and brief literature review // *Respiration.* – 2019. – Vol. 97, № 3. – P. 273–276. Doi: 10.1159/000493757.
19. Díaz-Agero Álvarez P. J., Bellido-Reyes Y. A., Sánchez-Girón J. G. et al. Novel bronchoscopic treatment for bronchopleural fistula using adipose-derived stromal cells // *Cytotherapy.* – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 36–40. Doi: 10.1016/j.jcyt.2015.10.003.
20. Wu M., Lin H., Shi L. et al. Bronchoscopic treatment of tracheobronchial fistula with autologous platelet-rich plasma // *Ann Thorac Surg.* – 2021. – Vol. 111, № 2. – P. e129–e131. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.047.
21. Okuda M., Yokomise H., Tarumi S., Huang C. L. Non-surgical closure of post-pneumonectomy empyema with bronchopleural fistula after open window thoracotomy using basic fibroblast growth factor // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 916–8. Doi: 10.1510/icvts.2009.212308.
22. Kondo N., Hashimoto M., Takuwa T. et al. Treatment of bronchial fistula after extrapleural pneumonectomy using flexible bronchoscopy with the administration of OK432, fibroblast growth factor basic and fibrin glue sealant // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 68, № 12. – P. 1562–1564. Doi: 10.1007/s11748-020-01349-8.
23. Siddique A., Sabbah B. N., Arabi T. et al. Treatment of bronchial anastomotic fistula using autologous platelet-rich plasma post lung transplantation // *J Cardiothorac Surg.* – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 204. Doi: 10.1186/s13019-022-01965-w.
24. Агрба В. З., Лапин Б. А., Порханов В. А. и др. Культура мезенхимальных стволовых клеток лабораторных приматов и перспективы их использования в экспериментальной медицине // *Стволовые клетки и регенеративная медицина: Сборник статей / под ред. В. А. Ткачука – М.: МАКС Пресс, 2012. – С. 23–30.*
25. Seguin A., Baccari S., Holder-Espinasse M. et al. Tracheal regeneration: evidence of bone marrow mesenchymal stem cell involvement // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2013. – Vol. 145, № 5. – P. 1297–1304.e2. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.079.
26. Moriyama M., Matsumoto K., Taniguchi D. et al. Successful use of bio plugs for delayed bronchial closure after pneumonectomy in experimental settings // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2022. – Vol. 34, № 4. – P. 660–667. Doi: 10.1093/icvts/ivab306.
27. Petrella F., Spaggiari L. Stem Cells Application in Thoracic Surgery: Current Perspective and Future Directions // *Adv Exp Med Biol.* – 2018. – Vol. 1089. – P. 143–147. Doi: 10.1007/5584_2018_180.
28. Brown C., McKee C., Bakshi S. et al. Mesenchymal stem cells: cell therapy and regeneration potential // *J Tissue Eng Regen Med.* – 2019. – Vol. 13, № 9. – P. 1738–1755. Doi: 10.1002/term.2914.
29. Fan X. L., Zhang Y., Li X., Fu Q. L. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy // *Cell Mol Life Sci.* – 2020. – Vol. 77, № 14. – P. 2771–2794. Doi: 10.1007/s00018-020-03454-6.
30. Егоров В. И., Ионоу П. М., Юркевич Ю. В. и др. Первый опыт применения клеточных технологий в торакальной хирургии // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 7–13.
31. Everts P., Onishi K., Jayaram P., Lana J. F., Mautner K. Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020 // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 20. – P. 7794. Doi: 10.3390/ijms21207794.
32. Motz K. M., Yin L. X., Samad I. et al. Quantification of inflammatory markers in laryngotracheal stenosis // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2017. – Vol. 157, № 3. – P. 466–472. Doi: 10.1177/0194599817706930.
33. Short W. D., Steen E., Kaul A. et al. IL-10 promotes endothelial progenitor cell infiltration and wound healing via STAT3 // *FASEB J.* – 2022. – Vol. 36, № 7. – P. e22298. Doi: 10.1096/fj.201901024RR.
34. Kuhn K. A., Manieri N. A., Liu T. C., Stappenbeck T. S. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e114195. Doi: 10.1371/journal.pone.0114195.
35. Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C. A., Gurtner G. C. Wound Healing: A Cellular Perspective // *Physiol Rev.* – 2019. – Vol. 99, № 1. – P. 665–706. Doi: 10.1152/physrev.00067.2017.
36. Chuliá-Peris L., Carreres-Rey C., Gabasa M. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in pulmonary fibrosis: EMMPRIN/CD147 comes into play // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 13. – P. 6894. Doi: 10.3390/ijms23136894.

REFERENCES

1. Guo S., Bai Y., Li Y., Chen T. A large central bronchopleural fistula closed by bronchoscopic administration of recombinant bovine basic fibroblast growth factor: a case report // *Respiration.* 2021;100(10):1000–1004. Doi: 10.1159/000514717
2. Porkhanov V. A., Polyakov I. S., Kononenko V. B. et al. Transsternal occlusion of main bronchi fistulae after pneumonectomy // *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020;(10):11–22. Doi: 10.17116/hirurgia202010111.
3. Aho J. M., Dietz A. B., Radel D. J. et al. Closure of a recurrent bronchopleural fistula using a matrix seeded with patient-derived mesenchymal stem cells // *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(10):1375–1379. Doi: 10.5966/sctm.2016-0078.
4. Li S., Fan J., Liu J., Zhou J., Ren Y., Shen C., Che G. Neoadjuvant therapy and risk of bronchopleural fistula after lung cancer surgery: a systematic meta-analysis of 14 912 patients // *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(6):534–46. Doi: 10.1093/jjco/hyw037.
5. Petrella F., Toffalorio F., Brizzola S. et al. Stem cell transplantation effectively occludes bronchopleural fistula in an animal model // *Ann Thorac Surg.* 2014;97(2):480–3. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.10.032.
6. Skrzypczak P., Roszak M., Kasprzyk M. et al. The technique of stump closure has no impact on post-pneumonectomy bronchopleural fistula in the non-small cell lung cancer – a cross-sectional study // *J Thorac Dis.* 2022;14(9):3343–3351. Doi: 10.21037/jtd-22-240.

7. Uchibori A., Okada S., Takeda-Miyata N. et al. Omental flap for bronchopleural fistula after pneumonectomy and aorta replacement // *Ann Thorac Surg.* 2020;109(5):e349–e351. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.08.079.
8. Saadi A., Perentes J. Y., Gonzalez M. et al. Vacuum-assisted closure device: a useful tool in the management of severe intrathoracic infections // *Ann Thorac Surg.* 2011;91(5):1582–9. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.018.
9. Passera E., Guanella G., Meroni A. et al. Amplatzer device and vacuum-assisted closure therapy to treat a thoracic empyema with bronchopleural fistula // *Ann Thorac Surg.* 2011;92(2):e23–5. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.047.
10. Iwasaki M., Shimomura M., Ii T. Negative-pressure wound therapy in combination with bronchial occlusion to treat bronchopleural fistula: a case report // *Surg Case Rep.* 2021;7(1):61. Doi: 10.1186/s40792-021-01144-4.
11. Mazzella A., Pardolesi A., Maisonneuve P. et al. Bronchopleural fistula after pneumonectomy: risk factors and management, focusing on open-window thoracostomy // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30(1):104–113. Doi: 10.1053/j.semtcvs.2017.10.003.
12. Trivisonno A., Nachira D., Boškoski I. et al. Regenerative medicine approaches for the management of respiratory tract fistulas // *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):451. Doi: 10.1186/s13287-020-01968-1.
13. Xue X., Yan Y., Ma Y. et al. Stem-cell therapy for esophageal anastomotic leakage by autografting stromal cells in fibrin scaffold // *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(6):548–556. Doi: 10.1002/sctm.18-0137.
14. Sersar S. I., Maghrabi L. A. Respiratory-digestive tract fistula: two-center retrospective observational study // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018;26(3):218–223. Doi: 10.1177/0218492318755013.
15. Choi S., Jeon B. G., Chae G., Lee S. J. The clinical efficacy of stem cell therapy for complex perianal fistulas: a meta-analysis // *Tech Coloproctol.* 2019;23(5):411–427. Doi: 10.1007/s10151-019-01994-z.
16. Castro-Poceiro J., Fernández-Clotet A., Panés J. Mesenchymal stromal cells in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease // *Immunotherapy.* 2018;10(14):1203–1217. Doi: 10.2217/imt-2018-0099.
17. Panés J., García-Olmo D., Van Assche G. et al. ADMIRE CD study group collaborators. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease // *Gastroenterology.* 2018;154(5):1334–1342.e4. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.020.
18. Zeng Y., Gao H. Z., Zhang X. B., Lin H. H. Closure of bronchopleural fistula with mesenchymal stem cells: case report and brief literature review // *Respiration.* 2019;97(3):273–276. Doi: 10.1159/000493757.
19. Díaz-Agero Álvarez P. J., Bellido-Reyes Y. A., Sánchez-Girón J. G. et al. Novel bronchoscopic treatment for bronchopleural fistula using adipose-derived stromal cells // *Cytotherapy.* 2016;18(1):36–40. Doi: 10.1016/j.jcyt.2015.10.003.
20. Wu M., Lin H., Shi L. et al. Bronchoscopic treatment of tracheobronchial fistula with autologous platelet-rich plasma // *Ann Thorac Surg.* 2021;111(2):e129–e131. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.047.
21. Okuda M., Yokomise H., Tarumi S., Huang C. L. Non-surgical closure of post-pneumonectomy empyema with bronchopleural fistula after open window thoracotomy using basic fibroblast growth factor // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(5):916–8. Doi: 10.1510/icvts.2009.212308.
22. Kondo N., Hashimoto M., Takuwa T. et al. Treatment of bronchial fistula after extrapleural pneumonectomy using flexible bronchoscopy with the administration of OK432, fibroblast growth factor basic and fibrin glue sealant // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(12):1562–1564. Doi: 10.1007/s11748-020-01349-8.
23. Siddique A., Sabbah B. N., Arabi T. et al. Treatment of bronchial anastomotic fistula using autologous platelet-rich plasma post lung transplantation // *J Cardiothorac Surg.* 2022;17(1):204. Doi: 10.1186/s13019-022-01965-w.
24. Agrba V. Z., Lapin B. A., Porhanov V. A. et al. Mesenchymal stem cell culture of laboratory primates and the prospects for their use in experimental medicine // *Stem cells and regenerative medicine: Collection of articles / eds by V. A. Tkachuk. Moscow, MAKS Press, 2012:23–30. (In Russ.).*
25. Seguin A., Baccari S., Holder-Espinasse M. et al. Tracheal regeneration: evidence of bone marrow mesenchymal stem cell involvement // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(5):1297–1304.e2. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.079.
26. Moriyama M., Matsumoto K., Taniguchi D. et al. Successful use of bio plugs for delayed bronchial closure after pneumonectomy in experimental settings // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;34(4):660–667. Doi: 10.1093/icvts/ivab306.
27. Petrella F., Spaggiari L. Stem Cells Application in Thoracic Surgery: Current Perspective and Future Directions // *Adv Exp Med Biol.* 2018;1089:143–147. Doi: 10.1007/5584_2018_180.
28. Brown C., McKee C., Bakshi S. et al. Mesenchymal stem cells: cell therapy and regeneration potential // *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13(9):1738–1755. Doi: 10.1002/term.2914.
29. Fan X. L., Zhang Y., Li X., Fu Q. L. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy // *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(14):2771–2794. Doi: 10.1007/s00018-020-03454-6.
30. Egorov V. I., Ionov P. M., Jurkiewicz Y. V. et al. First experience of cell technologies in thoracic surgery // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov.* 2015;7(2):7–13. (In Russ.).
31. Everts P., Onishi K., Jayaram P., Lana J. F., Mautner K. Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020 // *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7794. Doi: 10.3390/ijms21207794.
32. Motz K. M., Yin L. X., Samad I. et al. Quantification of inflammatory markers in laryngotracheal stenosis // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157(3):466–472. Doi: 10.1177/0194599817706930.
33. Short W. D., Steen E., Kaul A. et al. IL-10 promotes endothelial progenitor cell infiltration and wound healing via STAT3 // *FASEB J.* 2022;36(7):e22298. Doi: 10.1096/fj.201901024RR.
34. Kuhn K. A., Manieri N. A., Liu T. C., Stappenbeck T. S. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury // *PLoS One.* 2014;9(12):e114195. Doi: 10.1371/journal.pone.0114195.
35. Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C. A., Gurtner G. C. Wound Healing: A Cellular Perspective // *Physiol Rev.* 2019;99(1):665–706. Doi: 10.1152/physrev.00067.2017.
36. Chuliá-Peris L., Carreres-Rey C., Gabasa M. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in pulmonary fibrosis: EMMPRIN/CD147 comes into play // *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6894. Doi: 10.3390/ijms23136894.

Информация об авторах

Поляков Игорь Станиславович, кандидат медицинских наук, 1-й зам. главного врача, зав. отделением онкологии, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0003-4572-4750; **Порханов Владимир Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный врач, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0003-0572-1395; **Коваленко Алексей Львович**, зав. отделением торакальной хирургии № 1, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0002-3290-1183; **Гилевич Ирина Валериевна**, кандидат медицинских наук, зав. лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0002-9766-1811; **Понкина Ольга Николаевна**, кандидат медицинских наук, зав. патологоанатомическим отделением, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0002-7866-2288; **Зима Виктор Сергеевич**, врач-анестезиолог, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0009-0005-2235-3688; **Карал-оглы Джина Джинаровна**, кандидат биологических наук, заместитель директора по науке, заведующая лабораторией доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, НИИ медицинской приматологии (г. Сочи, Россия), ORCID: 0000-0003-3606-1668; **Орлов Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, директор, НИИ медицинской приматологии (г. Сочи, Россия), ORCID: 0000-0001-6080-8042; **Сотниченко Александр Сергеевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0001-7322-0459; **Завгородняя Анна Германовна**, аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0002-3276-9733.

Information about authors

Polyakov Igor S., Cand. of Sci. (Med.), The First Deputy Chief Physician, Head of the Oncology Department, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0003-4572-4750; **Porhanov Vladimir A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0003-0572-1395; **Kovalenko Aleksey L.**, Head of the Thoracic Department, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0002-3290-1183; **Gilevich Irina V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0002-9766-1811; **Ponkina Olga N.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathoanatomical Department, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0002-7866-2288; **Zima Viktor S.**, Anesthesiologist, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), ORCID: 0009-0005-2235-3688; **Karal-ogly Djina D.**, Cand. of Sci. (Biol.), Deputy Director for Science, Head of the Laboratory for Preclinical and Clinical Studies of Medicines and Medical Devices, Research Institute of Medical Primatology (Sochi, Russia), ORCID: 0000-0003-3606-1668; **Orlov Sergey V.**, Dr. of Sci. (Med.), Director, Research Institute of Medical Primatology (Sochi, Russia), ORCID: 0000-0001-6080-8042; **Sotnichenko Alexander S.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0001-7322-0459; **Zavgorodnyaya Anna G.**, Postgraduate Student of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0002-3276-9733.



© CC BY Коллектив авторов, 2023

УДК 616.12-005.4 : 577.161.2

DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-37-49

О. А. Беркович, Ж. И. Ионова*, Ц. Ду, О. Д. Беляева, Е. А. Баженова,
В. В. Мирошникова, С. Н. Пчелина, К. В. Драчева, О. А. Клиценко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D И ВАРИАНТЫ *TaqI*, *BsmI* И *ApaI* ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ДЕБЮТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ В РАЗЛИЧНОМ ВОЗРАСТЕ

Поступила в редакцию 15.11.2022 г.; принята к печати 19.05.2023 г.

Резюме

Введение. Дефицит витамина D может быть независимым предиктором дебюта ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) в молодом возрасте. Результаты исследований связи различных вариантов гена рецептора витамина D (*VDR*) с риском ИБС противоречивы, что обуславливает необходимость изучения генетических вариантов гена *VDR* как предикторов дебюта заболевания в возрасте 45 лет и моложе в российской популяции.

Цель — определить распределения генотипов *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* вариантов гена рецептора витамина D и уровня обеспеченности витамином D у больных ИБС с различным возрастом дебюта заболевания и ИМ, жителей Санкт-Петербурга.

Методы и материалы. В исследование включено 410 больных ИБС и 320 обследованных без клинических признаков ИБС сопоставимого возраста ($p > 0,05$). Всем больным ИБС была выполнена коронарография. Типирование вариантов гена *VDR* проводили методом полимеразной цепной реакции и последующего рестрикционного анализа. Определение уровня 25(ОН)D сыворотки крови проводилось иммуноферментным методом.

Результаты. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у больных ИБС был ниже, чем в группе сравнения ($15,61 \pm 0,52$ нг/мл и $20,82 \pm 0,69$ нг/мл соответственно; $p = 0,001$). Выраженный дефицит 25(ОН)D выявлялся чаще у больных ИБС и ассоциировался с повышением риска ИБС (23 % и 8 % соответственно; $p = 0,001$, OR = 3,54 (1,88+6,67)). Нормальный уровень обеспеченности 25(ОН)D чаще выявлялся у обследованных из группы сравнения, чем у больных ИБС и ассоциировался со снижением риска ИБС (16 % и 4 % соответственно; $p = 0,0002$, OR = 0,21 (0,09+0,48)). Наличие *aa* генотипа и *a* аллеля (*ApaI*), *bb* генотипа и *b* аллеля гена *VDR* (*BsmI*) ассоциируется с повышением риска ИБС и с дебютом заболевания и ИМ в возрасте 45 лет и моложе.

Выводы. Выраженный дефицит 25(ОН)D характерен для больных ИБС и ассоциировался с повышением риска ИБС. Наличие *aa* генотипа и *a* аллеля (*ApaI* вариант), *bb* генотипа и *b* аллеля гена *VDR* (*BsmI* вариант) ассоциируется с повышением риска ИБС и с дебютом заболевания и инфаркта миокарда в молодом возрасте. *TaqI* вариант гена *VDR* не ассоциирован с риском ИБС.

Ключевые слова: VDR, дефицит витамина D, ишемическая болезнь сердца, ген VDR

Для цитирования: Беркович О. А., Ионова Ж. И., Ду Ц., Беляева О. Д., Баженова Е. А., Мирошникова В. В., Пчелина С. Н., Драчева К. В., Клиценко О. А. Уровень витамина D и варианты *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(1):37–49. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-37-49.

* Автор для связи: Жанна Игоревна Ионова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: zhanna@ncmed.me.

Olga A. Bercovich, Zhanna I. Ionova*, Du Jin, Olga D. Belyaeva, Elena A. Bazhenova, Valentina V. Miroshnikova, Sofya N. Pchelina, Ksenia V. Dracheva, Olga A. Klitsenko

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

VITAMIN D LEVELS AND *TaqI*, *BsmI* AND *ApaI* VARIANTS OF THE VITAMIN D RECEPTOR GENE IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH DISEASE DEBUT AT DIFFERENT AGES

Received 15.11.2022; accepted 19.05.2023

Summary

Introduction. Vitamin D deficiency may be a natural predictor of the onset of coronary heart disease (CHD) and myocardial infarction (MI) at a young age. The results of studies of the various variants association of the vitamin D receptor (VDR) gene with the risk of CHD are contradictory, which leads to the study of genetic variants of the VDR gene as predictors of the onset of the disease at the age of 45 years and younger in the Russian population.

The **objective** was to determine the distribution of *TaqI*, *BsmI* and *ApaI* genotypes of the VDR gene variants and the level of vitamin D sufficiency in CHD patients with different age of onset of the disease and myocardial infarction, among residents of St. Petersburg.

Methods and materials. The study included 410 CHD patients and 320 examined patients without CHD clinical signs of comparable age ($p > 0.05$). All patients with CHD underwent coronary angiography. Typing of VDR gene variants was carried out by polymerase chain reaction and subsequent restriction analysis. Determination of the level of 25(OH)D blood serum was carried out by enzyme immunoassay.

Results. The level of 25(OH)D in the blood serum of CHD patients was lower than in the control group (15.61 ± 0.52 ng/ml and 20.82 ± 0.69 ng/ml respectively; $p = 0.001$). Severe 25(OH)D deficiency was detected more often in CHD patients and was associated with an increased risk of CHD (23 % and 8 % respectively; $p = 0.001$, OR = 3.54 (1.88+6.67)). The normal level of 25(OH)D sufficiency was more often detected in patients from the comparison group than in CHD patients, and was associated with a decrease of CHD risk (16 % and 4 % respectively; $p = 0.0002$, OR = 0.21 (0.09+0.48)). The presence of the *aa* genotype and the *a* allele (*ApaI*), the *bb* genotype and the *b* allele of the VDR gene (*BsmI*) is associated with an increased risk of CHD and the onset of the disease and MI at the age of 45 years and younger.

Conclusions. Severe 25(OH)D deficiency is typical for CHD patients and was associated with an increased risk of CHD. The presence of the *aa* genotype and the *a* allele (*ApaI*), the *bb* genotype and the *b* allele of the VDR gene (*BsmI*) is associated with an increased risk of CHD and with the onset of the diseases and myocardial infarction at a young age. The *TaqI* variant of the VDR gene is not associated with the risk of CHD.

Keywords: VDR, vitamin D deficiency, coronary heart disease, VDR gene

For citation: Bercovich O. A., Ionova Zh. I., Du J., Belyaeva O. D., Bazhenova E. A., Miroshnikova V. V., Pchelina S. N., Dracheva K. V., Klitsenko O. A. Vitamin D levels and *TaqI*, *BsmI* and *ApaI* variants of the vitamin D receptor gene in coronary heart disease patients with disease debut at different ages. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(1):37–49. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-37-49.

* **Corresponding author:** Zhanna I. Ionova, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: zhanna@ncmed.me.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в диагностике, лечении и профилактике, заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) и инфарктом миокарда (ИМ), а также смертность от этих заболеваний остаются высокими, в том числе и среди людей молодого возраста. Так, заболеваемость ИБС за 2020 г. составила 7489 тыс. случаев, смертность от ИБС — 938,5 тыс. и от ИМ — 508,7 тыс. [1].

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) молодого возраста помимо традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний важную роль играет ряд других предрасполагающих факторов, в том числе генетических. Для уточнения риска развития ИБС у больных без симптомов заболевания осуществляются попытки учета совокупности однонуклеотидных полиморфизмов, объединенных в шкалы генетического риска (ШГР). Большинство авторов сообщает об улучшении прогностической силы при добавлении шкалы генетического риска к существующим калькуляторам риска сердечно-сосудистых забо-

леваний (ССЗ), однако некоторые авторы не подтвердили (частично или полностью) связь между ШГР и сердечно-сосудистыми заболеваниями [2].

Течение ИБС у больных молодого возраста имеет свои особенности. Так, первым проявлением ИБС чаще становится острый коронарный синдром [3, 4]. Считается, что в целом у молодых больных ИБС прогноз лучше, чем у пожилых. При этом существуют гендерные различия в исходах ИБС у больных молодого возраста, причина которых не выяснена [5]. Установлено, что у молодых пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования, периоперационная смертность низкая, с хорошей долгосрочной выживаемостью и низкими показателями повторной реваскуляризации [6].

Вместе с тем А. Hassan et al. (2018), наблюдая за пациентами, перенесшими коронарографию по поводу ИБС в возрасте до 35 лет, установили, что вероятность повторных коронарных событий у этих пациентов высока, особенно у больных, имеющих традиционные факторы риска, и в первую очередь

это касается такого фактора, как дислипидемия, и особенно семейная гиперхолестеринемия [7].

J. Sun et al. (2021) доказали, что среди всех традиционных факторов риска ИБС только высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) и сочетание гипергомоцистемии и курения независимо связаны с тяжестью ИБС у молодых пациентов в возрасте ≤ 35 лет [8]. Также одним из обсуждаемых факторов риска ИБС, особенно среди некурящих людей молодого возраста, является гиперурикемия [9].

A. Gopalakrishnan et al. (2020) установили, что среди больных ИБС молодого возраста преобладали мужчины, большая часть больных курила, и у 88,3 % была выявлена дислипидемия. 41 % пациентов не соблюдали режим приема лекарств. Контроль факторов риска был неадекватным в отношении прекращения курения, алкоголизма, физической активности и соблюдения диеты [4].

Если рассматривать этническую принадлежность, выходцы из Южной Азии, особенно индийцы, более уязвимы к ИБС в молодой возрастной группе с распространенностью от 5 % до 10 % [10]. Возможно, это связано с высокой встречаемостью среди них таких факторов риска, как курение, абдоминальное ожирение, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и высокий уровень триглицеридов [11].

Доказано, что наличие кальция в коронарных артериях у молодых людей может использоваться в качестве эффективного скринингового биомаркера риска ИБС [4, 12–14]. Вместе с тем, использовать этот метод как скрининговый для расчета риска ИБС экономически не выгодно, что также подтверждает необходимость поиска новых маркеров риска, в том числе молекулярно-генетических.

Все больше полученных в последние годы данных свидетельствуют о том, что дефицит витамина D может быть связан с повышенным риском ССЗ [15–17]. Установлено, что витамин D снижает риск ССЗ несколькими путями, включая иммуномодуляцию, торможение пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, регуляцию метаболизма глюкозы и липидов, артериального давления [18]. Уровень витамина D в крови находится под определенным генетическим контролем. Первая группа генов регуляторов отвечает за метаболизм витамина D, под контролем других генов находится работа рецепторного аппарата, от которого зависит реализация биологических эффектов 1,25 ОН D.

Ген рецептора витамина D (VDR) обеспечивает связь рецептора витамина D, находящегося в ядре клеток органов мишеней с кальцитриолом. Образующийся гормон-рецепторный комплекс активирует другие витамина D-контролируемые гены, контролируя, таким образом, метаболизм кальция и фосфора. Одной из возможных причин изменения функции белка VDR могут быть различные варианты гена VDR [19].

Результаты исследований ассоциации различных вариантов гена VDR с риском и тяжестью ИБС противоречивы [20, 21]. Исследования показали, что частоты аллелей *TaqI*, *ApaI* и *BsmI* вариантов гена VDR варьируют в различных этнических группах [22], что обуславливает необходимость проведения популяционных исследований.

В связи с этим **целью** настоящего исследования является определение особенностей течения ИБС у больных молодого возраста, имеющих различные варианты гена рецептора витамина D (*ApaI*, *BsmI*, *TaqI* варианты) и выявление предикторов неблагоприятного течения данного заболевания.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование было включено 410 больных в возрасте от 33 до 80 лет ($61,43 \pm 10,05$ лет) с диагнозом ИБС (311 мужчин и 99 женщин), подтвержденным результатами коронароангиографии, подписавших информированное согласие. Критерии не включения в исследование: сердечная недостаточность IV функционального класса, неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические и онкогематологические заболевания, воспалительные заболевания в фазе обострения, перенесенные в последние 2 месяца инфекционные или вирусные заболевания, вирусный гепатит, системные васкулиты, системные заболевания соединительной ткани, патология щитовидной железы, клинически значимая патология печени и почек, тяжелые хронические осложнения сахарного диабета (диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия), тяжелые сопутствующие заболевания в фазе декомпенсации, отрицательно влияющие на прогноз. Группу сравнения составили 320 обследованных без клинических признаков ИБС сопоставимого возраста ($60,72 \pm 9,34$ лет) ($p > 0,05$).

При оценке традиционных факторов риска ИБС было получено следующее: гипертоническая болезнь отмечалась у 387 (94 %) больных ИБС, на момент развития ИБС курили 271 человек (66 %), отягощенная по ИБС наследственность выявлена у 49 больных (12 %), сахарный диабет отмечался у 74 человек (18 %), ожирение выявлялось у 127 обследованных (31 %). У большинства больных ИБС в анамнезе имелись сведения о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ) — 289 (70,5 %), из них 237 (82 %) перенесли 1 ИМ, 52 (18 %) — 2 и более ИМ.

В группе сравнения курили 188 (59 %) человек, отягощенная по ИБС наследственность выявлена у 32 (10 %) обследованных, гипертоническая болезнь — у 197 (62 %) человек, сахарный диабет — у 57 (18 %) обследованных, ожирение — у 92 (29 %) человек. Встречаемость отягощенной наследственности, сахарного диабета и ожирения не различалась в группах больных ИБС и у обследованных из группы сравнения без клинических признаков

ИБС ($p > 0,05$). Гипертоническая болезнь чаще выявлялась у больных ИБС, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Осуществлено динамическое наблюдение за 227 больными ИБС, мужчинами и женщинами (55, % от всех обследованных пациентов, средний возраст — $61,90 \pm 8,26$ лет) в течение $4,23 \pm 2,19$ лет (от 1 года до 10 лет). У этих больных были также проанализированы традиционные факторы риска ИБС. Артериальная гипертензия отмечалась у 218 (96 %) обследованных человек. Ожирение и избыточная масса тела выявлялись у 154 (68 %) пациентов, при этом ИМТ у них составил $28,8 \pm 3,5$ кг/м². В данной группе курили 148 человек (65 %). Сведения об отягощенной наследственности по ИБС имелись у 29 больных (13 %), причем у 11 (5 %) пациентов наследственность была отягощена по линии обоих родителей. СД 2 типа отмечался у 41 (18 %) человек.

Через $4,23 \pm 2,19$ лет произведена оценка комбинированной конечной точки, которая включала 1 из следующих состояний: возобновление стенокардии после реваскуляризации миокарда путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ), прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), ИМ, летального исхода.

Молекулярно-генетические методы обследования пациентов были описаны нами ранее [30] и включали выделение ДНК из периферических лейкоцитов венозной крови, типирование вариантов гена *VDR* методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом.

Для определения уровня 25(ОН)D забор крови проводился с апреля по октябрь, утром, натощак, анализ проводился при помощи иммуноферментного метода с использованием анализатора Immuno Chem-2100 (Immunodiagnostic Systems Ltd, Великобритания). Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [23], значения 25(ОН)D в сыворотке крови, равные или превышающие 30 нг/мл, принимали за достаточную обеспеченность витамином D. Значения в диапазоне от 20 до 30 нг/мл расценивали как недостаточную обеспеченность; в то время как значения ниже 20 нг/мл рассматривали как дефицит витамина D, при этом значения менее чем 10 нг/мл принимали за выраженный дефицит витамина D [23].

Статистический анализ полученных клинических данных выполняли средствами системы STATISTICA for Windows 10.0 (StatSoft Inc.) и SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc.). Сравнение количественных параметров в анализируемых группах пациентов (в том числе по течению ИБС) осуществлялось с использованием критериев Манна — Уитни, Колмогорова — Смирнова, медианного χ^2 и модуля ANOVA, т. к. распределение всех показателей не соответствовало нормальному.

Частоты качественных показателей оценивали с помощью непараметрических методов χ^2 , критерия Пирсона, критерия Фишера.

Прогностическую значимость для факторов, ухудшающих прогноз течения ИБС, определяли с помощью метода построения «деревьев классификации» (Classification Trees).

Относительные риски (OR) вычисляли по стандартным формулам доказательной медицины. При наличии в таблице нулевых значений для расчета использовалась поправка Халдейна.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе с учетом возраста дебюта ИБС обследованные пациенты были разделены на 3 группы: с началом заболевания в возрасте 45 лет и младше, в возрасте 46 — 59 лет, а также в возрасте 60 лет и старше. Не выявлено различий встречаемости таких традиционных факторов риска ИБС, как курение, отягощенная по ИБС наследственность, сахарный диабет 2 типа, ожирение или избыточная масса тела у пациентов с дебютом заболевания в различном возрасте ($p > 0,05$). Гипертоническая болезнь выявлялась чаще у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте 46 — 59 лет (у 43 (86 %) и у 181 (95 %) человек соответственно; $p = 0,02$), и чем в группе с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (у 163 (96 %) человек, $p = 0,01$). Дебют ИБС в возрасте 45 лет и младше встречался у 44 (88 %) мужчин и 6 (12 %) женщин, в возрасте 46 — 59 лет — у 154 (81 %) мужчин и 36 (19 %) женщин, в возрасте 60 лет и старше — у 124 (73 %) мужчин и 46 (27 %) женщин. В группах больных ИБС с возрастом дебюта заболевания до 60 лет чаще встречались мужчины, чем у обследованных пациентов с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше (198 (83 %) и 124 (73 %) соответственно; $p = 0,02$), при этом наличие мужского пола было связано с повышением риска развития ИБС до 60 лет (OR = 1,75; CI: 1,09–2,81, $p = 0,02$).

У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше ИБС чаще дебютировала в форме ИМ, чем у обследованных пациентов с началом заболевания в возрасте старше 45 лет (у 29 (58 %) и у 134 (37 %) соответственно; $p = 0,005$). Начало ИБС в возрасте 45 лет и младше ассоциировалось с повышением риска дебюта заболевания в форме ИМ (OR = 2,33; CI: 1,28–4,25, $p = 0,005$). Число перенесенных ИМ не различалось у больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте ($p > 0,05$).

У обследованных пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был ниже, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше ($13,11 \pm 1,53$ и $16,56 \pm 1,75$ нг/мл соответственно; $p = 0,04$). Отмечалась тенденция к повышению встречаемости выраженного дефицита 25(ОН)D

Таблица 1

Распределение BB, Bb, bb генотипов и встречаемость B и b аллелей гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте

Table 1

Distribution of BB, Bb, bb genotypes and occurrence of B and b alleles of the vitamin D receptor gene in patients with coronary heart disease with the onset of the disease at different ages

Группа обследованных	Встречаемость генотипов гена VDR			Встречаемость аллеля	
	BB	Bb	bb	B	b
1. Больные с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n = 50)	8 (16 %)	10 (20 %)	32 (64 %)	0,26	0,74
2. Обследованные из группы сравнения в возрасте 45 лет и младше (n = 36)	9 (25 %)	15 (42 %)	12 (33 %)	0,48	0,52
P(1, 2)	0,01		0,003	0,0006	
3. Больные с дебютом ИБС в возрасте 46 – 59 лет (n = 190)	19 (10 %)	77 (41 %)	94 (49 %)	0,30	0,70
4. Обследованные из группы сравнения в возрасте 46 – 59 лет (n = 95)	23 (24 %)	36 (38 %)	36 (38 %)	0,43	0,57
P(3, 4)	0,006		0,02	0,02	
5. Больные с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n = 170)	37 (22 %)	63 (37 %)	70 (41 %)	0,40	0,60
6. Обследованные из группы сравнения в возрасте 60 лет и старше (n = 188)	37 (20 %)	98 (52 %)	53 (28 %)	0,46	0,54
P(5, 6)	0,01		0,003	0,08	
7. Больные с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет (n = 360)	56 (16 %)	140 (39 %)	164 (45 %)	0,35	0,65
8. Обследованные из группы сравнения в возрасте старше 45 лет (n = 283)	60 (21 %)	134 (47 %)	89 (32 %)	0,45	0,55
P(7, 8)	0,001		0,00008	0,04	
P(1, 3, 5)	0,002		0,09		
P(1, 7)	0,02		0,006	0,05	

Примечание: P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС с различным возрастом дебюта заболевания.

(менее 10 нг/мл) у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше по сравнению с его встречаемостью у обследованных пациентов с началом ИБС в возрасте старше 45 лет (у 9 (35 %) и у 40 (16 %) соответственно; $p = 0,06$).

Проведен анализ распределения генотипов и встречаемости аллелей различных вариантов гена VDR у больных ИБС с развитием заболевания в различном возрасте и в группах сравнения без клинических признаков ИБС сопоставимого возраста.

Не выявлено различий встречаемости TT, Tt, tt генотипов, T и t аллелей изучаемого гена (TaqI вариант, rs731236) у больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте, и в группах сравнения без клинических признаков ИБС сопоставимого возраста ($p > 0,05$).

Результаты анализа распределения генотипов и аллелей BsmI варианта гена VDR (rs1544410) у больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте и в группе сравнения сопоставимого возраста без клинических признаков ИБС представлены в табл. 1.

У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, в возрасте 46 – 59 лет, а также в возрасте 60 лет и старше чаще выявлялся

bb генотип (BsmI вариант) гена VDR, чем у обследованных из группы сравнения сопоставимого возраста (табл. 1). Наличие bb генотипа гена VDR было ассоциировано с повышением риска дебюта ИБС в возрасте 45 лет и младше и в возрасте 60 лет и старше ($OR = 3,56$; $CI: 1,44-8,76$, $p = 0,006$ и $OR = 1,78$; $CI: 1,15-2,78$, $p = 0,01$ соответственно), но не было связано с увеличением риска дебюта заболевания в возрасте 46 – 59 лет. b аллель исследуемого гена выявлялся чаще у обследованных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше и в возрасте 46 – 59 лет, чем у пациентов из группы сравнения сопоставимого возраста (табл. 1).

bb генотип гена VDR (BsmI вариант) выявлялся чаще у больных ИБС с началом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет (табл. 1), и его наличие ассоциировалось с повышением риска дебюта ИБС в молодом возрасте ($OR = 2,12$; $CI: 1,15-3,92$, $p = 0,02$). b аллель выявлялся чаще у больных ИБС с возрастом дебюта заболевания в 45 лет и младше (0,74 и 0,65 соответственно; $p = 0,047$) (табл. 1), но его наличие не ассоциировалось с риском дебюта ИБС в возрасте 45 лет и младше.

Таблица 2

Распределение AA, Aa, aa генотипов и встречаемость A и a аллелей гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте и в группе сравнения

Table 2

Distribution of AA, Aa, aa genotypes and the occurrence of A and a alleles of the vitamin D receptor gene in patients with coronary heart disease with the onset of the disease at different ages and in the comparison group

Группа обследованных	Генотип гена VDR			Встречаемость аллеля	
	AA	Aa	aa	A	a
1. Больные с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n = 50)	6 (12 %)	20 (40 %)	24 (48 %)	0,32	0,68
2. Обследованные из группы сравнения в возрасте 45 лет и младше (n = 36)	8 (22 %)	19 (53 %)	9 (25 %)	0,49	0,51
P(1, 2)	0,08		0,02	0,006	
3. Больные с дебютом ИБС в возрасте 46 – 59 лет (n = 190)	23 (12 %)	98 (52 %)	69 (36 %)	0,38	0,62
4. Обследованные из группы сравнения в возрасте 46 – 59 лет (n = 95)	25 (26 %)	43 (45 %)	27 (29 %)	0,49	0,51
P(3, 4)	0,01		0,04	0,03	
5. Больные с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n = 170)	45 (27 %)	79 (46 %)	46 (27 %)	0,50	0,50
6. Обследованные из группы сравнения в возрасте 60 лет и старше (n = 188)	43 (23 %)	107 (57 %)	38 (20 %)	0,51	0,49
P(5, 6)	0,13		0,03	0,11	
7. Больные с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет (n = 360)	68 (19 %)	177 (49 %)	115 (32 %)	0,43	0,57
8. Обследованные из группы сравнения в возрасте старше 45 лет (n = 283)	68 (24 %)	150 (53 %)	65 (23 %)	0,51	0,49
P(7, 8)	0,03		0,003	0,06	
P(1, 3, 5)	0,001		0,07		
P(1, 7)	0,09		0,01	0,06	

Примечание: P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения.

У больных ИБС с дебютом заболевания во всех возрастных группах чаще выявлялся aa генотип (*ApaI* вариант, rs7975232) гена VDR, чем у обследованных из групп сравнения сопоставимого возраста (табл. 2). Наличие aa генотипа и a аллеля гена VDR было связано с повышением риска дебюта ИБС в возрасте 45 лет и младше (OR = 2,77; CI:1,09÷7,06, p = 0,03 и OR = 2,04; CI:1,15÷3,62, p = 0,01 соответственно), но не было связано с увеличением риска заболевания в других возрастных группах.

У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше чаще выявлялся aa генотип (*ApaI* вариант) гена VDR, чем у обследованных пациентов с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет (табл. 2).

У больных ИБС и обследованных из группы сравнения без клинических признаков ИБС с различной обеспеченностью 25(ОН)D встречаемость TT, Tt и tt генотипов и T и t аллелей гена VDR (*TaqI* вариант, rs731236) не различалась (p > 0,05).

bb генотип и b аллель гена VDR (*BsmI* вариант, rs1544410) чаще выявлялись у больных ИБС с дефицитом 25(ОН)D (уровень 25(ОН)D ниже 20 нг/мл),

чем без дефицита 25(ОН)D (встречаемость bb генотипа – у 87 (57 %) и у 18 (32 %) человек соответственно; p = 0,0006, b аллеля – 0,63 и 0,48 соответственно; p = 0,00001). Отдельно выделена группа обследованных пациентов с выраженным дефицитом 25(ОН)D (уровень 25(ОН)D до 10 нг/мл). bb генотип и b аллель гена VDR чаще выявлялись у больных ИБС с выраженным дефицитом 25(ОН)D, чем без выраженного дефицита 25(ОН)D (встречаемость bb генотипа – у 38 (78 %) и у 67 (42 %) человек соответственно; p = 0,000006, b аллеля – 0,86 и 0,56 соответственно; p = 0,00002). Наличие bb генотипа ассоциировалось с повышением риска дефицита 25(ОН)D (OR = 2,86(1,50÷5,44), p = 0,02) и выраженного дефицита 25(ОН)D (OR = 4,85(2,31÷10,16), p = 0,01).

aa генотип и a аллель гена VDR (*ApaI* вариант, rs7975232) чаще выявлялись у больных ИБС с дефицитом 25(ОН)D, чем без дефицита 25(ОН)D (встречаемость aa генотипа – у 66 (43 %) и у 10 (18 %) человек соответственно; p = 0,0003, a аллеля – 0,63 и 0,48 соответственно; p = 0,0003), а также чаще у обследованных пациентов с выраженным дефицитом 25(ОН)D (встречаемость

аа генотипа — у 25 (51 %) человек, $p=0,0002$, а аллеля — 0,69, $p=0,003$). Наличие аа генотипа гена VDR ассоциировалось с повышением риска дефицита 25(ОН)D ($OR=3,57(1,68\div7,58)$, $p=0,0009$) и выраженного дефицита 25(ОН)D ($OR=2,25(1,17\div4,31)$, $p=0,01$).

Не выявлено различий встречаемости различных генотипов и аллелей гена VDR (*ApaI* вариант) у обследованных из группы сравнения без ИБС с различной обеспеченностью 25(ОН)D ($p>0,05$).

У 126 (55, %) больных ИБС, вошедших в проспективное исследование, были зафиксированы конечные точки: на 1 году наблюдения — у 79 (63 %) пациентов, на 2 году наблюдения — у 27 (21 %) пациентов, на 3 году наблюдения — у 6 (5 %) пациентов, на 4 году наблюдения — у 2 (2 %) пациентов, на 5 году наблюдения — у 3 (3 %) пациентов, на 6–10 годах — у 9 (6 %) пациентов, то есть максимальное количество конечных точек развивалось на 1 году наблюдения.

Произведена оценка встречаемости комбинированной конечной точки в группах больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше и в возрасте старше 45 лет. У обследованных пациентов с началом ИБС в возрасте 45 лет и младше чаще выявлялось наличие комбинированной конечной точки, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет (у 29 (71 %) и у 97 (52 %) соответственно, $p=0,03$, таблица 104), но при этом дебют ИБС в возрасте 45 лет и младше был связан с повышением риска комбинированной конечной точки ($OR=2,21$; $CI: 1,07\div4,61$, $p=0,03$).

В группе больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки исходно выраженный дефицит 25(ОН)D выявлялся у 31 (94 %) человек, дефицит 25(ОН)D с уровнем 25(ОН)D от 10 нг/мл, но менее 20 нг/мл — у 38 (66 %), недостаточная обеспеченность 25(ОН)D — у 11 (39 %), при этом в данной группе не было ни одного обследованного пациента с достаточной обеспеченностью 25(ОН)D. Таким образом, дефицит 25(ОН)D с уровнем 25(ОН)D менее 20 нг/мл выявлялся чаще у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее (у 69 (76 %) человек и у 22 (24 %) человек соответственно, $p=0,001$) и был ассоциирован с повышением риска комбинированной конечной точки ($OR=7,13$; $CI: 3,03\div16,78$, $p=0,001$).

У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и моложе с наличием комбинированной конечной точки и без нее уровень 25(ОН)D не различался ($11,47\pm4,13$ нг/мл и $18,88\pm3,24$ нг/мл соответственно; $p=0,17$). У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет с наличием комбинированной конечной точки и без нее уровень 25(ОН)D также не различался ($13,62\pm3,56$ нг/мл и $20,31\pm2,43$ нг/мл соответственно; $p=0,12$). При этом у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет и наличием комбинированной конечной точки дефицит

25(ОН)D выявлялся чаще, чем у обследованных пациентов без комбинированной конечной точки (у 55 (85 %) и у 24 (50 %) соответственно; $p<0,001$). Наличие дефицита 25(ОН)D было связано с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет ($OR=5,50$; $CI: 2,28\div13,26$, $p=0,0001$).

Курение чаще отмечалось у обследованных пациентов с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее (у 90 (71 %) и у 58 (59 %) человек соответственно; $p=0,03$), при этом курение ассоциировалось с увеличением риска наступления комбинированной конечной точки ($OR=1,85$; $CI: 1,06\div3,22$).

В общей группе пациентов с ИБС со стенокардией напряжения 3–4 функционального класса чаще выявлялась комбинированная конечная точка, чем у обследованных пациентов без комбинированной конечной точки (у 54 (45 %) и 28 (31 %) человек соответственно; $p=0,04$), при этом наличие стенокардии напряжения 3–4 функционального класса было ассоциировано с повышением риска комбинированной конечной точки ($OR=1,81$; $CI: 1,02\div3,21$, $p=0,04$).

Многососудистое поражение (3 и более пораженных сосудов) чаще выявлялось у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее (у 68 (54 %) и у 32 (32 %) соответственно; $p<0,001$), при этом наличие многососудистого поражения коронарных артерий было связано с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания (возникновение комбинированной конечной точки) ($OR=2,53$; $CI: 1,46\div4,37$, $p=0,001$).

Дистальный уровень поражения огибающей ветви левой коронарной артерии чаще выявлялся у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее (у 15 (20 %) и у 4 (7 %) соответственно; $p=0,04$), при этом наличие дистального уровня поражения огибающей ветви левой коронарной артерии было связано с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания ($OR=3,25$; $CI: 1,02\div10,41$, $p=0,04$).

У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте до 45 лет комбинированная конечная точка чаще выявлялась при наличии симптомов стенокардии, чем без них (у 27 (66 %) и у 8 (33 %) соответственно; $p=0,03$), и клинические проявления стенокардии были связаны с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания в молодом возрасте ($OR=6,75$; $CI: 1,04\div43,88$, $p=0,04$). В группе больных с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет с комбинированной конечной точкой чаще выявлялась стенокардия напряжения III–IV ФК, чем у обследованных пациентов без комбинированной конечной точки (у 43 (47 %) и у 26 (32 %) соответственно; $p=0,04$), при этом наличие стенокардии напряжения высокого функционального класса было

связано с повышением риска комбинированной конечной точки ($OR = 1,89$; $CI: 1,02 \div 3,51$, $p = 0,04$).

Перенесенное АКШ чаще отмечалось у обследованных пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее (у 13 (46 %) и у 10 (68 %) соответственно; $p = 0,02$), при этом наличие в анамнезе АКШ было связано с повышением риска комбинированной конечной точки ($OR = 6,92$; $CI: 1,29 \div 37,05$, $p = 0,02$).

Наличие в анамнезе курения у больных ИБС с началом заболевания в возрасте старше 45 лет ассоциировалось с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания ($OR = 2,69$; $CI: 1,45 \div 4,99$, $p = 0,002$).

ИМ с зубцом Q чаще выявлялся у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее (у 35 (52 %) и у 18 (30 %) человек соответственно; $p = 0,01$, таблица 118), при этом наличие ИМ с зубцом Q было связано с увеличением риска неблагоприятного прогноза заболевания ($OR = 2,55$; $CI: 1,23 \div 5,30$, $p = 0,01$).

В данном исследовании произведена оценка обеспеченности 25(OH)D больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте и обследованных из групп сравнения сопоставимого возраста. Мы установили, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных ИБС в возрасте 45 лет был ниже, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше, более того, отмечалась тенденция к повышению встречаемости выраженного дефицита 25(OH)D (менее 10 нг/мл) у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше по сравнению с его встречаемостью у обследованных пациентов с началом ИБС в возрасте старше 45 лет, что подчеркивает роль дефицита 25(OH)D в развитии ИБС в молодом возрасте. Полученные в нашей работе данные совпадают с результатами работы М. Verdoia et al. (2014). Они установили, что у пациентов с выраженным дефицитом 25(OH)D (менее 10 нг/мл) чаще выявлялась ИБС, чем у обследованных с нормальными уровнями витамина D [24].

Д. М. Adamczak (2017) в своем обзоре, посвященном роли дефицита витамина D в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, основываясь на анализе большого числа исследований, делает вывод о четкой связи дефицита витамина D с основными патогенетическими факторами атеросклероза и его клинических проявлений [25]. Действительно, дефицит витамина D связан с эндотелиальной дисфункцией, воспалением и кальцификацией сосудов, участвуя тем самым в патогенезе атеросклероза [26, 27, 28].

Уровень витамина D в крови находится под определенным генетическим контролем. Первая группа генов регуляторов отвечает за метаболизм витамина D, под контролем других генов находится работа рецепторного аппарата, от которого зави-

сит реализация биологических эффектов витамина D. Установлено, что варианты гена *VDR* могут являться новым фактором риска ИБС, связанным с развитием дефицита витамина D, но точные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфных вариантов гена *VDR* на патогенез ИБС, до конца не изучены [29]. В данной работе были проанализированы 3 наиболее изучаемых варианта гена рецептора витамина D – *TaqI*, *BsmI*, *ApaI*.

Распределение генотипов и встречаемость аллелей *TaqI* (rs731236), *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232) вариантов гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС были проанализированы нами ранее: наличие aa генотипа и a аллеля (*ApaI* вариант), bb генотипа и b аллеля (*BsmI* вариант) чаще выявлялось у больных ИБС и было связано с повышением риска ИБС. При анализе вариантов *TaqI* (rs731236) не выявлено различий в распределении TT, Tt, tt генотипов и встречаемости T и t аллелей гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения без клинических признаков ИБС [30]. Подобные результаты были получены S. Alizadeh et al. в 2017 г. Авторы проанализировали результаты 9 исследований, в которые было включено в общей сложности 5 259 случаев и 1 981 контроля, не обнаружили значимых ассоциаций между различными генотипами *TaqI* варианта гена *VDR* и риском ИБС в любой из генетических моделей [31]. Но при этом S. Lu et al. в 2016 г. показали, что наличие аллеля t и tt генотипа (*TaqI* вариант) гена *VDR* ассоциируется с повышенным риском ИБС. Что касается *BsmI* варианта гена *VDR*, то наличие BB генотипа и аллеля B, ассоциировалось с увеличением риска ИБС, но только у европейцев. Согласно полученным ими данным, полиморфизм *ApaI* был связан со снижением риска ИБС в гетерозиготной модели только у больных СД 2 типа [32].

Таким образом, результаты исследований связи различных вариантов гена *VDR* с риском и тяжестью ИБС достаточно противоречивы. Это может быть связано с тем, что распределения аллелей *TaqI*, *ApaI* и *BsmI* вариантов гена *VDR* варьируют в различных этнических группах [33].

У больных ИБС с дебютом заболевания в молодом возрасте особую роль играют генетические факторы [2]. В литературе практически не встречаются работы, посвященные связи генетических вариантов гена *VDR* с дебютом ИБС в молодом возрасте, в связи с чем проведение подобных исследований крайне актуально. По нашим данным, b и a аллели гена *VDR* встречались чаще у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем у обследованных пациентов с дебютом заболевания в более старших возрастных группах, и их наличие ассоциировалось с повышением риска ИБС в молодом возрасте. По полученным в данной работе данным, bb генотип и b аллель (*BsmI* вариант), aa генотип и a аллель (*ApaI* вариант), гена

VDR чаще выявлялись у больных ИБС с дефицитом 25(OH)D, чем без дефицита 25(OH)D, и при этом наличие bb и aa генотипов ассоциировалось с повышением риска дефицита 25(OH)D.

Таким образом, наличие b и a аллелей гена VDR (*BsmI*, *Apal* варианты) ассоциировалось с повышением риска дебюта ИБС в молодом возрасте, и было связано с более частым развитием дефицита 25(OH)D у обследованных пациентов с наличием данных аллелей.

При исследовании клинического течения ИБС в различном возрасте ряд авторов выделяет следующие возрастные группы: обследованные с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и моложе и больные ИБС в возрасте старше 45 лет [34, 35, 36]. В настоящей работе мы изучили особенности клинического течения ИБС у обследованных пациентов в вышеуказанных возрастных группах.

По нашим данным, в группах больных с дебютом ИБС в молодом возрасте было больше мужчин, чем женщин, тогда как в более старших группах этих различий выявлено не было. A. Gopalakrishnan et al. (2020) также установили, что среди больных ИБС молодого возраста преобладали мужчины, что совпадает с полученными в настоящем исследовании данными [4].

Мы установили, что у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше ИБС чаще дебютировала в форме ИМ, чем у обследованных пациентов с началом заболевания в возрасте старше 45 лет, что совпадает с результатами, полученными в исследованиях A. K. Pillay et al. (2018) и A. Gopalakrishnan et al. (2020) [3, 4]. По нашим данным, для больных с началом ИБС в более старшем возрасте характерно развитие заболевания со стенокардией.

Был проведен углубленный анализ всех исследуемых показателей с целью выявления факторов, ухудшающих прогноз течения ИБС. По результатам проведенного динамического наблюдения, дефицит 25(OH)D выявлялся чаще у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее, и был ассоциирован с повышением риска комбинированной конечной точки.

Связь низкого уровня витамина D в крови с риском развития ССЗ была обнаружена еще в 1975 г. в Фрамингемском исследовании (Framingham Offspring) [37]. В дальнейшем при анализе более 13 000 взрослых (20 лет и старше) в Третьем национальном исследовании здоровья и питания (NHANES III) в США была выявлена повышенная распространенность традиционных факторов риска ССЗ у пациентов с гиповитаминозом D [38].

Более того, T. J. Wang et al. еще в 2008 г. установили, что пациенты с низким уровнем циркулирующего витамина D имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, чем пациенты, получавшие достаточное количество витамина D [39].

Комбинированная конечная точка чаще выявлялась у больных ИБС с клиническими проявлениями в виде стенокардии напряжения 3–4 функционального класса и дистальным уровнем поражения огибающей ветви левой коронарной артерии. Кроме этого, неблагоприятное течение ИБС чаще наблюдалось у обследованных пациентов с началом ИБС в возрасте 45 лет и младше. Полученные в настоящем исследовании данные сопоставимы с результатами A. Hassan et al. (2018), которые показали, что у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте до 35 лет отмечается высокая вероятность повторных коронарных событий [7].

По нашим данным, наличие в анамнезе курения у больных ИБС с началом заболевания в возрасте старше 45 лет ассоциировалось с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания. У людей пожилого и старческого возраста значительно чаще, чем среди людей молодого возраста, встречаются модифицируемые факторы риска ИБС, которые оказывают влияние и на течение самой ИБС [40]. Вероятность генетических факторов как факторов риска ИБС у людей пожилого и старческого возраста мала [41]. Доказано, что риск ИБС в возрасте 50–60 лет возрастает. При наличии 1–2 факторов риска вероятность заболеваемости ИБС возрастает в 3–4 раза по сравнению с лицами без факторов риска [42].

По данным обзора G. Danaei et al. (2009), в котором сравнивались 12 модифицируемых факторов риска, курение и гипертония были причиной наибольшего числа смертей [43].

Что касается курения, то это доказанный фактор риска ИБС у людей различного возраста. Мета-анализ 2015 г. показал, что курение приводит к повышению риска ишемической болезни сердца на 51 % у пациентов с диабетом (21 исследование, OR = 1,51; CI: 1,41–1,62) [44].

Установлено, что курение приводит к двукратному увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний у нынешних курильщиков и на 37 % увеличению риска у бывших курильщиков среди пациентов старше 60 лет [45]. Отказ от курения при длительном стаже представляется очень трудной задачей, однако может повысить выживаемость и снизить риск сердечных катастроф даже у пациентов после 80 лет [46].

Таким образом, для больных с дебютом ишемической болезни сердца в возрасте 45 лет и младше характерно менее благоприятное течение заболевания. Дефицит витамина D наблюдался чаще у больных ишемической болезнью сердца, достигших комбинированной конечной точки в разных возрастных группах, и ассоциировался с неблагоприятным течением. Значимым фактором риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца, прежде всего у больных с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет, является курение.

ВЫВОДЫ

1. У обследованных пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был ниже, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше.

2. Из проанализированных в нашей работе факторов курение, наличие стенокардии, многососудистое поражение коронарных артерий и дефицит 25(ОН)D ассоциированы с увеличением риска достижения комбинированной конечной точки.

3. Наличие *aa* генотипа и *a* аллеля (*ApaI* вариант), *bb* генотипа и *b* аллеля гена *VDR* (*BsmI* вариант) ассоциируется с повышением риска дефицита 25(ОН)D и ИБС в молодом возрасте, но не связано с увеличением риска заболевания в других возрастных группах.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2021. – М.: Росстат, 2021. – 171 с.
2. Semaev S., Shakhtshneider E. Genetic risk score for coronary heart disease: Review // J. Pers. Med. – 2020. – Vol. 10. – P. 239. Doi: 10.3390/jpm10040239.
3. Pillay A. K., Naidoo D. P. Atherosclerotic disease is the predominant aetiology of acute coronary syndrome in young adults // Cardiovasc J Afr. 2018. – Vol. 29. – P. 36–42. Doi: 10.5830/CVJA-2017-035.
4. Gopalakrishnan A., Sivadasanpillai H., Ganapathi S. et al. Clinical profile & long-term natural history of symptomatic coronary artery disease in young patients (<30 yr) // Indian J Med Res. – 2020. – Vol. 152. – P. 263–272. Doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1090_18.
5. Андреев Е. Ю., Явелов И. С., Лукьянов М. М. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 10. – С. 53–58. Doi: 10.18087/cardio.2018.10.10184.
6. Saraiva J., Antunes P. E., Antunes M. J. Coronary artery bypass surgery in young adults: excellent perioperative results and long-term survival // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2017. – Vol. 24, № 5. – P. 691–695. Doi: 10.1093/icvts/ivw407.
7. Hassan A., Jaffe R., Rubinshtein R. et al. Characterization of Coronary Artery Disease in young adults and assess-

ment of long-term outcomes // Isr Med Assoc J. – 2018. – Vol. 20, № 10. – P. 613–618.

8. Sun J., Han W., Wu S. et al. Combined effect of hyperhomocysteinemia and smoking on the severity of coronary artery disease in young adults ≤35 years of age: a hospital-based observational study // BMC Cardiovasc Disord. – 2021. – Vol. 21. – P. 484. Doi: 10.1186/s12872-021-02302-0.

9. Lv S., Liu W., Zhou Y. et al. Hyperuricemia and smoking in young adults suspected of coronary artery disease ≤ 35 years of age: a hospital-based observational study // BMC Cardiovasc Disord. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 178. Doi: 10.1186/s12872-018-0910-5.

10. Patted A., Kothiwale V. A. Association of Lipoprotein (a) in Coronary Artery Disease in young individuals // J Assoc Physicians India. – 2022. – Vol. 70, № 4. – P. 11–12.

11. Patil R. S., Shetty L. H., Krishnan S. et al. Profile of coronary artery disease in Indian rural youth (< 35 yrs) // Indian Heart J. – 2020. – Vol. 72, № 5. – P. 394–397. Doi: 10.1016/j.ihj.2020.08.002.

12. Saad M., Pothineni N. V., Thomas J. et al. Coronary artery calcium scoring in young adults: evidence and challenges // Current Cardiology Reports. – 2018. – Vol. 20. – P. 10. Doi: 10.1007/s11886-018-0951-5.

13. Haq A., Miedema M. D. Coronary artery calcium for risk assessment in young adults // Curr Atheroscler Rep. – 2022. – Vol. 24, № 5. – P. 337–342. Doi: 10.1007/s11883-022-01010-0.

14. Javaid A., Mitchell J. D., Villines T. C. Predictors of coronary artery calcium and long-term risks of death, myocardial infarction, and stroke in young adults // J Am Heart Assoc. – 2021. – Vol. 10, № 22. – P. e022513. Doi: 10.1161/JAHA.121.022513.

15. Сытая Ю. С. Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 1. – P. 4602. Doi: 10.15829/1560-4071-2022-4602.

16. Rai V., Agrawal D. K. Role of vitamin D in cardiovascular diseases // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2017. – Vol. 46, № 4. – P. 1039–1059. Doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009.

17. Izzo M., Carriazo A., Izzo C. et al. Vitamin D: not just bone metabolism but a key player in cardiovascular diseases // Life. – 2021. – Vol. 11. – P. 452. Doi: 10.3390/life11050452.

18. Latic N., Erben R. G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21. – P. 6483. Doi: 10.3390/ijms21186483.

19. Uitterlinden A. G., Fang Y., Van Meurs J. B. J. et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // Gene. – 2004. – Vol. 338. – P. 143–156. Doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.

20. Fronczek M., Strzelczyk J. K., Osadnik T., Biernacki K., Ostrowska Z. VDR Gene polymorphisms in healthy individuals with family history of premature coronary artery disease // Disease Markers. – 2021. – Vol. 2021. – P. 8832478. Doi: 10.1155/2021/8832478.

21. Liu B., Yang Q., Zhao L., Shui H., Si X. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis // BMC Nephrol. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 32. Doi: 10.1186/s12882-021-02640-3. PMID: 35033017; PMCID: PMC8761333.

22. Tabaei S., Motallebnezhad M., Tabaei S. S. Vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): systematic review and meta-analysis // Biochem Genet. – 2021. – Vol. 59, № 4. – P. 813–836. Doi: 10.1007/s10528-021-10038-x. PMID: 33590380.

23. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых» / Рос. ассоциация эндокринологов. – 2016.

24. Verdoia M., Schaffer A., Sartori C. et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease // *Eur J Clin Invest.* – 2014. – Vol. 44. – P. 634e42. Doi: 10.1111/eci.12281.

25. Adamczak D. M. The Role of toll-like receptors and vitamin D in cardiovascular diseases – a review // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 2252. Doi: 10.3390/ijms18112252.

26. Brewer L. C., Michos E. D., Reis J. P. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function // *Curr. Drug Targets.* – 2011. – Vol. 12. – P. 54–60.

27. García-Canton C., Bosch E., Ramírez A. et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5 // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 2250–2256.

28. Kassi E., Adamopoulos C., Basdra E. K., Papavassiliou A. G. Role of Vitamin D in Atherosclerosis // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. 2517–2531.

29. He L., Wang M. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8. – P. 6224–6229.

30. Беляева О. Д., Ду Ц., Ионова Ж. И. и др. Тяжесть поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами гена рецептора витамина D и уровнем обеспеченности витамином D // *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* – 2022. – Т. 1. – С. 41–51.

31. Alizadeh S., Djafarian K., Alizadeh H., Mohseni R., Shab-Bidar S. Common variants of Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to Coronary Artery Disease: a systematic review and meta-analysis // *J Nutrigenet Nutrigenomics.* – 2017. – Vol. 10. – P. 9–18. Doi: 10.1159/000455914.

32. Lu S., Guo S., Hu F. et al. The associations between the polymorphisms of vitamin D receptor and Coronary Artery Disease. A systematic review and meta-analysis // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95, № 21. – P. e3467. Doi: 10.1097/MD.00000000000003467.

33. Tabaei S., Motallebnezhad M., Tabaei S. S. Vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): systematic review and meta-analysis // *Biochem Genet.* – 2021. – Vol. 59, № 4. – P. 813–836. Doi: 10.1007/s10528-021-10038-x.

34. Qureshi I., Suri M. F., Guterman L. R., Hopkins L. N. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 4. – P. 502–506. Doi: 10.1161/01.CIR.103.4.502.

35. Pineda J., Marín F., Marco P. et al. Premature coronary artery disease in young (age <45) subjects: interactions of lipid profile, thrombophilic and haemostatic markers // *Int J Cardiol.* – 2009. – Vol. 136, № 2. – P. 222–5. Doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.020.

36. Константинова Е. В., Баяян Н. М., Шесток Н. А. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз заболевания // *Клиницист.* – 2017. – Т. 11. – С. 10–15.

37. Feinleib M., Kannel W. B., Garrison R. J. et al. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data // *Prev Med.* – 1975. – Vol. 4, № 4. – P. 518–525. Doi: 10.1016/009.

38. Kim D. H., Sabour S., Sagar U. N. et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004) // *Am J Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 11. – P. 1540–1544. Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.067.

39. Wang T. J., Pencina M. J., Booth S. L. et al. Vitamin D deficiency and risk of Cardiovascular Disease // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 503–511.

40. Имаева А. Э., Туаева Е. М., Шальнова С. А., Киселева Н. В. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска

у населения пожилого возраста // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 93–99. Doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-93-99.

41. Архипова Н. С., Арьев А. Л., Попова Е. К. и др. Этнические особенности факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у геронтического контингента Республики Саха (Якутия) // *Успехи геронтологии.* – 2011. – Т. 24, № 3. – С. 472–477.

42. Карабаева А. И. Особенности течения и лечения ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста // *Вестник КАЗНМУ.* – 2012. – Т. 10. – С. 80–84.

43. Danaei G. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors // *PLoS Med.* – 2009. – Vol. 6, № 4. – P. e1000058.

44. Pan A. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus. – P. a meta-analysis and systematic review // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132, № 19. – P. 1795–804.

45. Mons U. CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium // *BMJ.* – 2015. – Vol. 350. – P. h1551.

46. Gellert C., Schüttker B., Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172. – P. 837–44.

REFERENCES

1. Health in Russia. 2021. M., Rosstat, 2021:171.
2. Semaev S., Shakhtshneider E. Genetic risk score for coronary heart disease: Review // *J. Pers. Med.* 2020;10:239. Doi: 10.3390/jpm10040239.
3. Pillay A. K., Naidoo D. P. Atherosclerotic disease is the predominant aetiology of acute coronary syndrome in young adults // *Cardiovasc J Afr.* 2018;29:36–42. Doi: 10.5830/CVJA-2017-035.
4. Gopalakrishnan A., Sivadasanpillai H., Ganapathi S. et al. Clinical profile & long-term natural history of symptomatic coronary artery disease in young patients (<30 yr) // *Indian J Med Res.* 2020;152:263–272. Doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1090_18.
5. Andreenko E. Yu., Yavelov I. S., Lukyanov M. M. et al. Ischemic heart disease in young people: features of etiology, clinical manifestations and prognosis // *Cardiology.* 2018;58(10):53–58. Doi: 10.18087/cardio.2018.10.10184. (In Russ.).
6. Saraiva J., Antunes P. E., Antunes M. J. Coronary artery bypass surgery in young adults: excellent perioperative results and long-term survival // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24(5):691–695. Doi: 10.1093/icvts/ivw407.
7. Hassan A., Jaffe R., Rubinshtein R. et al. Characterization of Coronary Artery Disease in young adults and assessment of long-term outcomes // *Isr Med Assoc J.* 2018;20(10):613–618.
8. Sun J., Han W., Wu S. et al. Combined effect of hyperhomocysteinemia and smoking on the severity of coronary artery disease in young adults ≤35 years of age: a hospital-based observational study // *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21:484. Doi: 10.1186/s12872-021-02302-0.
9. Lv S., Liu W., Zhou Y. et al. Hyperuricemia and smoking in young adults suspected of coronary artery disease ≤ 35 years of age: a hospital-based observational study // *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):178. Doi: 10.1186/s12872-018-0910-5.
10. Patted A., Kothiwale V. A. Association of Lipoprotein (a) in Coronary Artery Disease in young individuals // *J Assoc Physicians India.* 2022;70(4):11–12.

11. Patil R. S., Shetty L. H., Krishnan S. et al. Profile of coronary artery disease in indian rural youth (< 35 yrs) // *Indian Heart J.* 2020;72(5):394–397. Doi: 10.1016/j.ihj.2020.08.002.
12. Saad M., Pothineni N. V., Thomas J. et al. Coronary artery calcium scoring in young adults: evidence and challenges // *Current Cardiology Reports.* 2018;20:10. Doi: 10.1007/s11886-018-0951-5.
13. Haq A., Miedema M. D. Coronary artery calcium for risk assessment in young adults // *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(5):337–342. Doi: 10.1007/s11883-022-01010-0.
14. Javaid A., Mitchell J.D., Villines T.C. Predictors of coronary artery calcium and long-term risks of death, myocardial infarction, and stroke in young adults // *J Am Heart Assoc.* 2021;10(22):e022513. Doi: 10.1161/JAHA.121.022513.
15. Sytaya Yu. S. Key mechanisms of the relationship between vitamin D and cardiovascular pathology // *Russian journal of cardiology.* 2022;27(1):4602. Doi: 10.15829/1560-4071-2022-4602. (In Russ.).
16. Rai V., Agrawal D. K. Role of vitamin D in cardiovascular diseases // *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1039–1059. Doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009.
17. Izzo M., Carrizzo A., Izzo C. et al. Vitamin D: not just bone metabolism but a key player in cardiovascular diseases // *Life.* 2021;11:452. Doi: 10.3390/life11050452.
18. Latic N., Erben R.G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:6483; Doi: 10.3390/ijms21186483.
19. Uitterlinden A. G., Fang Y., Van Meurs J. B. J. et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene.* 2004;338:143–156. Doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
20. Fronczek M., Strzelczyk J. K., Osadnik T., Biernacki K., Ostrowska Z. VDR Gene polymorphisms in healthy individuals with family history of premature coronary artery disease // *Disease Markers.* 2021;2021:8832478. Doi: 10.1155/2021/8832478.
21. Liu B., Yang Q., Zhao L., Shui H., Si X. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis // *BMC Nephrol.* 2022;23(1):32. Doi: 10.1186/s12882-021-02640-3. PMID: 35033017; PMCID: PMC8761333.
22. Tabaei S., Motalebnezhad M., Tabaei S. S. Vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): systematic review and meta-analysis // *Biochem Genet.* 2021;59(4):813–836. Doi: 10.1007/s10528-021-10038-x. PMID: 33590380.
23. Vitamin D deficiency in adults: Clinical guidelines / Russian Association of Endocrinologists. 2016.
24. Verdoia M., Schaffer A., Sartori C. et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease // *Eur J Clin Invest.* 2014;44:634e42. Doi: 10.1111/eci.12281.
25. Adamczak D. M. The Role of toll-like receptors and vitamin D in cardiovascular diseases – a review // *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:2252. Doi: 10.3390/ijms18112252.
26. Brewer L. C., Michos E. D., Reis J. P. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function // *Curr. Drug Targets.* 2011;12:54–60.
27. García-Canton C., Bosch E., Ramírez A. et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5 // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26:2250–2256.
28. Kassi E., Adamopoulos C., Basdra E. K., Papavassiliou A. G. Role of Vitamin D in Atherosclerosis // *Circulation.* 2013;128:2517–2531.
29. He L., Wang M. Association of vitamin d receptor-a gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8:6224–6229.
30. Belyaeva O. D., Du Ts., Ionova Zh. I. et al. The severity of coronary artery disease in patients with coronary heart disease with different variants of the vitamin D receptor gene and the level of vitamin D sufficiency // *Scientific notes of Pavlov University.* 2022;1:41–51.
31. Alizadeh S., Djafarian K., Alizadeh H., Mohseni R., Shab-Bidar S. Common variants of Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to Coronary Artery Disease: a systematic review and meta-analysis // *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2017;10:9–18. Doi: 10.1159/000455914.
32. Lu S., Guo S., Hu F. et al. The associations between the polymorphisms of vitamin D receptor and Coronary Artery Disease. A systematic review and meta-analysis // *Medicine.* 2016;95(21):e3467. Doi: 10.1097/MD.0000000000003467.
33. Tabaei S., Motalebnezhad M., Tabaei S. S. Vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): systematic review and meta-analysis // *Biochem Genet.* 2021;59(4):813–836. Doi: 10.1007/s10528-021-10038-x.
34. Qureshi I., Suri M. F., Guterman L. R., Hopkins L. N. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *Circulation.* 2001;103(4):502–506. Doi: 10.1161/01.CIR.103.4.502.
35. Pineda J., Marín F., Marco P. et al. Premature coronary artery disease in young (age <45) subjects: interactions of lipid profile, thrombophilic and haemostatic markers // *Int J Cardiol.* 2009;136(2):222–5. Doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.020.
36. Konstantinova E. V., Balayan N. M., Shestok N. A. Myocardial infarction in young people: causes and prognosis of the disease // *Clinician.* 2017;11:10–15. (In Russ.).
37. Feinleib M., Kannel W. B., Garrison R. J. et al. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data // *Prev Med.* 1975;4(4):518–525. Doi: 10.1016/009.
38. Kim D. H., Sabour S., Sagar U. N. et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004) // *Am J Cardiol.* 2008;102(11):1540–1544. Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.067.
39. Wang T. J., Pencina M. J., Booth S. L. et al. Vitamin D deficiency and risk of Cardiovascular Disease // *Circulation.* 2008;117:503–511.
40. Imaeva A. E., Tuaeve E. M., Shalnova S. A., Kiseleva N. V. Ischemic heart disease and risk factors in the elderly population // *Cardiovascular therapy and prevention.* 2016;15(2):93–99. Doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-93-99. (In Russ.).
41. Arkhipova N. S., Arieu A. L., Popova E. K. Ethnic characteristics of risk factors for the development of atherosclerosis and coronary heart disease in the geriatric population of the Republic of Sakha (Yakutia) // *Advances in Gerontology.* 2011;24(3):472–477. (In Russ.).
42. Karabaeva A. I. Features of the course and treatment of coronary heart disease in elderly and senile patients // *Bulletin of KazNMU.* 2012;10:80–84. (In Russ.).
43. Danaei G. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors // *PLoS Med.* 2009;6(4):e1000058.
44. Pan A. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review // *Circulation.* 2015;132(19):1795–804.
45. Mons U. CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium // *BMJ.* 2015;350:h1551.
46. Gellert C., Schüttker B., Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2012;172:837–44.

Информация об авторах

Беркович Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, зав. лабораторией ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5358-5968, SPIN: 3219-7167; **Ионова Жанна Игоревна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, научный сотрудник лаборатории ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5795-4006, SPIN: 3040-9388; **Ду Цзинь**, аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0959-3741; **Беляева Ольга Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, заведующая лабораторией артериальной гипертензии Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5349-2227, SPIN: 8836-4768; **Баженова Елена Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1419-6860; **Мирошникова Валентина Вадимовна**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3160-2314, SPIN: 5714-6155; **Пчелина Софья Николаевна**, доктор биологических наук, руководитель Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7431-6014; **Драчева Ксения Владимировна**, аспирант лаборатории медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6972-7924; **Клиценко Ольга Анатольевна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры доцент кафедры педагогики, философии и права, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.М. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2686-8786.

Information about author

Berkovich Olga A., Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Acad. G.F. Lang, Head of the Laboratory of Coronary Heart Disease, Research Institute of Cardiovascular Diseases, National Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5358-5968, SPIN: 3219-7167; **Ionova Zhanna I.**, Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Acad. G.F. Lang, Research Fellow of the Laboratory of Coronary Heart Disease, Research Institute of Cardiovascular Diseases, National Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5795-4006, SPIN: 3040-9388; **Du Jin**, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Acad. G.F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0959-3741; **Belyaeva Olga D.**, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Acad. G.F. Lang, Head of the Laboratory of Arterial Hypertension, Research Institute of Cardiovascular Diseases, National Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5349-2227, SPIN: 8836-4768; **Bazhenova Elena A.**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Acad. G. F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1419-6860; **Miroshnikova Valentina V.**, Cand. of Sci. (Med), Head of the Laboratory of Medical Genetics, Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies, National Research Center, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3160-2314, SPIN: 5714-6155; **Pchelina Sofya N.**, Dr. of Sci (Biol.), Head of the Department of Molecular, Genetic, and Nanobiological Technologies, National Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7431-6014; **Dracheva Ksenia V.**, Postgraduate Student, Laboratory of Medical Genetics, Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies, National Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6972-7924; **Klitsenko Olga A.**, Cand. of Sci (Biol.), Associate Professor of the Department of Pedagogy, Philosophy and Law, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2686-8786.



© CC BY Коллектив авторов, 2023
УДК 616.12-007.61-03-056.7
DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-50-61

В. Г. Давыдова^{2*}, А. А. Полякова¹, Т. Г. Бежанишвили¹, Е. И. Баранова¹, А. Я. Гудкова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40», г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРА НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Поступила в редакцию 28.11.2022 г.; принята к печати 19.05.2023 г.

Резюме

Цель — изучить особенности течения симптомной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в зависимости от формы (семейная/несемейная), возраста дебюта клинических проявлений и наличия артериальной гипертензии (АГ).

Методы и материалы. В течение 6 лет обследовано 250 пациентов, в исследование включено 100 пациентов с симптомным течением ГКМП в возрасте от 18 до 86 лет.

Результаты. При дебюте клинических проявлений в молодом возрасте чаще диагностирована семейная форма заболевания, аутосомно-доминантный тип наследования, асимметричная ГКМП с морфологией МЖП по типу двояковыпуклой. Напротив, при дебюте в возрасте 45 лет и старше чаще выявлена несемейная форма заболевания и асимметричная ГКМП с морфологией МЖП по типу максимально выраженной гипертрофии в базальной части МЖП. Пациенты с ГКМП и сопутствующей АГ молодого возраста чаще имели ожирение, ХСН III – IV ФК NYHA, больший передне-задний размер ЛП по сравнению с пациентами без АГ и чаще нуждались в редукции МЖП. Пациенты с ГКМП и сопутствующей АГ с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и старше значимо чаще имели синдром стенокардии. Абсолютные показания к редукции МЖП с дебютом ГКМП в возрасте 45 лет и старше определены только у пациентов с сопутствующей АГ. При этом 50 % пациентов с ГКМП + АГ как в молодом возрасте, так и в старшей группе, имели ожирение.

Заключение. Паттерн морфологии МЖП имеет значимые отличия в зависимости от возраста дебюта клинических проявлений. Сосуществующие с ГКМП артериальная гипертензия и ожирение являются предикторами прогрессирующего течения ГКМП и увеличения доли пациентов с абсолютными показаниями к редукции МЖП независимо от возраста дебюта клинических проявлений.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия у взрослых, морфология МЖП, артериальная гипертензия

Для цитирования: Давыдова В. Г., Полякова А. А., Бежанишвили Т. Г., Баранова Е. И., Гудкова А. Я. Особенности клинического течения гипертрофической кардиомиопатии в зависимости от фактора наследственности. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(1):50 – 61. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-50-61.

* Автор для связи: Виктория Германовна Давыдова, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», 197706, Россия, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. E-mail: victoria_lp@mail.ru.

Victoria G. Davydova^{2*}, Anzhelika A. Poliakova¹, Tinatin G. Bezhanishvili¹,
Elena I. Baranova¹, Aleksandra Ya. Gudkova¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg City Hospital № 40, Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia

CLINICAL FEATURES OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY DEPENDING ON THE HEREDITARY FACTOR

Received 28.11.2022; accepted 19.05.2023

Summary

The **objective** was to study the clinical features of symptomatic hypertrophic cardiomyopathy (HCM) depending on the form (familial / non-familial), the age of onset and the presence of arterial hypertension (AH).

Methods and materials. During 6 years, we examined 250 HCM patients, 100 patients with symptomatic HCM aged from 18 to 86 years were included in the study.

Results. Patients with the clinical manifestations onset at a young age more often had a familial form of the disease, an autosomal dominant type of inheritance, an asymmetric HCM with reverse curve interventricular septal morphology. On the contrary, patients with the clinical manifestations onset at the age of ≥ 45 years had non-familial form of the disease and asymmetric HCM with basal interventricular septal hypertrophy. The young HCM patients with associated AH more often were obese, had CHF of III – IV functional class (NYHA), larger anteroposterior left atrial diameter than patients without AH and more often needed interventricular septal reduction. HCM patients and associated AH with the disease onset at the age of ≥ 45 years significantly more often had angina syndrome. Absolute indications for interventricular septal reduction in HCM patients with the disease onset ≥ 45 years of age were determined only for HCM patients and associated AH. At the same time, 50 % of HCM + AH patients both at a young age and in the older group, had obesity.

Conclusions. The interventricular septal morphology differs significantly depending on the age of clinical manifestations onset. Co-existing AH and obesity are predictors of the progressive HCM course and an increase in the proportion of patients with absolute indications for interventricular septal reductions regardless of the age of clinical manifestations onset.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy in adults, interventricular septal morphology, arterial hypertension

For citation: Davydova V. G., Poliakova A. A., Bezhanishvili T. G., Baranova E. I., Gudkova A. Ya. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy depending on the hereditary factor. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(1):50 – 61. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-50-61.

* **Corresponding author:** Victoria G. Davydova, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: victoria_lp@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одним из самых распространенных генетически обусловленных заболеваний миокарда и характеризуется значительной фенотипической изменчивостью. В настоящее время считается, что генетическая основа ГКМП довольно сложна. В ряде исследований показано, что генетическое тестирование с использованием современных методов, включая секвенирование нового поколения, не выявляет патогенных и вероятно патогенных генетических причин более чем у половины пациентов [1, 2].

Наряду с валидированными генетическими вариантами в формировании фенотипа ГКМП принимают участие различные внутренние и внешние факторы, в том числе семейная или несемейная форма заболевания [3], тип наследования, тип гипертрофии ЛЖ и паттерн морфологии МЖП, возраст пациента на момент манифестации клинических проявлений [4, 5] и факторы кардиометаболического риска (артериальная гипертензия [6, 7], ожирение [8, 9] и др.).

Цель — установить частоту выявления семейной и несемейной форм, тип наследования, тип ГЛЖ (асимметричная/симметричная), паттерн морфологии межжелудочковой перегородки (форма МЖП и локализация максимально гипертрофированного отдела), а также исследовать потребность в агрессивных методах лечения (септальная/расширенная миоэктомия (СМЭ/РМЭ), септальная спиртовая абляция (ССА), имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и другие особенности клинического течения симптомной ГКМП в зависимости от возраста дебюта заболевания и наличия артериальной гипертензии (АГ).

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В течение 6 лет обследовано 250 пациентов с ГКМП, у большинства обследуемых имело место бессимптомное/малосимптомное течение

заболевания на протяжении периода наблюдения. В исследование включено 100 пациентов с симптомным течением ГКМП в возрасте от 18 до 86 лет ($50,4 \pm 17,7$ лет), 51 % женщин и 49 % мужчин. Диагноз ГКМП установлен согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ «Гипертрофическая кардиомиопатия» 2020 г. [10].

Критерии исключения:

- 1) пациенты с бессимптомным/малосимптомным течением заболевания;
- 2) фенокопии ГКМП;
- 3) вторичные АГ.

В зависимости от возраста дебюта заболевания когорта пациентов ГКМП разделена на 2 группы: группа № 1 — возраст от 18 до 44 лет включительно ($n = 37$, средний возраст на момент исследования $30,9 \pm 9,1$ лет); группа № 2 — возраст 45 лет и старше ($n = 63$, средний возраст на момент исследования $61,6 \pm 9,9$ лет).

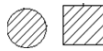
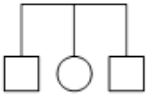
Дизайн исследования выполнен с учетом данных существующих регистров ГКМП [4, 11] и шкалы предикторов положительных результатов генетического тестирования клиники Мейо, которая включает: возраст < 45 лет, семейный анамнез ГКМП, семейный анамнез ВСС, толщину стенки ЛЖ 20 мм и более, и так называемую двояковыпуклую (катеноидную/ по типу линзы) форму МЖП [12]. Тип ГЛЖ и паттерн морфологии МЖП определяли согласно морфологической классификации [10].

При семейной форме ГКМП применен генеалогический метод с составлением и анализом родословных. Сбор сведений устанавливался от пробанда, имеющего на момент обследования наиболее тяжелое течение заболевания. После получения анамнестических данных о состоянии здоровья членов семьи проводилось тщательное обследование всех кровных родственников, в том числе считающих себя здоровыми. Условные обозначения, использованные при графическом изображении родословных, описаны в табл. 1.

Таблица 1

Условные обозначения при составлении родословной

Table 1

Conventions of genealogical tree	
Условное обозначение	Описание
	Женщина, мужчина — здоровые
	Женщина, мужчина — малые признаки
	Женщина, мужчина — больные
	Пробанд
	Женщина, мужчина — умершие
	Брачный союз
	Дети общих родителей

Критерием включения пациентов с ГКМП и сопутствующей АГ была толщина миокарда ЛЖ ≥ 20 мм, это обусловлено тем, что при перегрузке давлением (АГ, аортальный стеноз или их сочетание) в отсутствие ГКМП толщина миокарда ЛЖ, как правило, не превышает 20 мм. Индекс асимметричности (отношение толщины МЖП: толщины задней стенки ЛЖ) $\geq 1,3$ у пациентов с ГКМП и нормальным артериальным давлением (АД) и, соответственно, $\geq 1,5$ у пациентов с ГКМП и АГ [13–15]. Пациенты с ГКМП и АГ, включенные в исследование, имели классический фенотип симптомной ГКМП (уменьшенная/нормальная полость ЛЖ, асимметричная ГЛЖ, гипертрофия МЖП, градиент давления в выходном тракте ЛЖ (ВТЛЖ) 30 и более мм рт. ст. в покое или при провокационных пробах). При выполнении септальной миоэктомии во всех случаях получено гистологическое подтверждение ГКМП.

Диагноз АГ и определение степени АГ установлены согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 г.: АГ 1 степени — САД 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст., АГ 2 степени — САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 100–109 мм рт. ст., АГ 3 степени — САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. При этом, если значения САД и ДАД попадали в разные категории, то степень АГ оценивалась по более высокой категории [16].

Подтипы АГ определены в соответствии с классификацией, предложенной М. Т. Bourdillon et al. (2022): изолированная диастолическая гипертензия (САД < 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) и систо-

лодиастолическая гипертензия (САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст.), пациенты с изолированной систолической гипертензией (САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.) отсутствовали [17].

Коронароангиография выполнена 28 пациентам с клиникой стенокардии напряжения и в рамках подготовки перед выполнением хирургической и нехирургической редукции МЖП (СМЭ/РМЭ, ССА).

При оценке тяжести ХСН использовали классификацию Ассоциации Американских кардиологов New York Heart Association (NYHA) в соответствии с рекомендациями Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации [18].

Для статистической обработки использовался пакет Microsoft Excel 2010, Jamovi 1.6.23.0 и IBM SPSS (пробная версия). Данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде: медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]. Соответствие распределения нормальному закону проверялось с помощью тестов Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Сравнение средних значений нормально распределенных непрерывных количественных переменных в независимых выборках проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, был использован критерий Манна — Уитни. Для сравнения частотных величин использовался критерий соответствия Пирсона хи-квадрат. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В целом по группе в 36 % случаев выявлен аутосомно-доминантный тип наследования, диагностирована семейная форма ГКМП, при этом у пациентов в возрасте до 45 лет — в 63 % случаев, а при дебюте ГКМП в возрасте старше 45 лет — в 30 % ($p < 0,01$). При манифестации клинических проявлений в возрасте 60 лет и старше у большинства пациентов диагностирована несемейная форма заболевания (75 % случаев).

С целью отбора пациентов с прогрессирующим течением ГКМП для генетического исследования были проанализированы генеалогические древа пробандов и построены родословные. Результаты анализа генеалогического древа пациентов с семейной формой ГКМП продемонстрированы на рис. 1. Из 11 пробандов группы № 1 в 9 случаях (81,8 %) выявлена семейная форма, аутосомно-доминантный тип наследования. В 2 случаях форму заболевания и тип наследования установить не удалось, информация о членах семьи недоступна.

У пациентов группы № 2 семейная форма обнаружена только в 1 из 12 проанализированных случаев — 8,3 % ($p < 0,01$). Несемейная форма диагностирована в 10 случаях (83,3 %). В 1 случае форму заболевания и тип наследования установить не удалось, информация о членах семьи недоступна.

Таким образом, дебют заболевания в возрасте до 45 лет у большинства пациентов ассоциирован с семейной формой заболевания и аутосомно-доминантным типом наследования. При дебюте заболевания в возрасте 45 лет и старше чаще встречается несемейная форма ГКМП.

Типы гипертрофии ЛЖ и паттерн морфологии МЖП у пациентов с ГКМП в зависимости от возраста дебюта заболевания. Среди обследованных пациентов с симптомной ГКМП ($n = 100$) асимметричная гипертрофия миокарда (гипертрофия МЖП) диагностирована в 96 % случаев. В 4 % случаев ($n = 4$) наблюдалась симметричная ГЛЖ.

В целом по группе ГКМП обнаружена отрицательная корреляционная связь между толщиной МЖП и возрастом пациента ($r = -0,47$; $p < 0,001$) (рис. 2).

Максимально гипертрофированным отделом в 50 % случаев являлась базальная часть МЖП, в 21 % случаев средняя часть МЖП (двояковыпуклая МЖП «reverse curve»), в 19 % случаев наблюдалась гипертрофия всей МЖП и только в 6 % случаев максимально гипертрофированным отделом была верхушечная область ЛЖ.

Как представлено в табл. 2, у пациентов с дебютом заболевания в молодом возрасте по сравнению с пациентами с дебютом клинических проявлений в возрасте 45 лет и старше, значительно чаще (46 % против 6,3 %, $p < 0,001$) выявлялась ГКМП с морфологией МЖП по типу двояковыпуклой. Напротив, у пациентов с дебютом заболевания в возрасте 45

лет и старше значимо чаще (66,6 % против 21,6 %, $p < 0,001$) выявлялся второй вариант (ГКМП с морфологией МЖП по типу максимально выраженной гипертрофии в базальной части МЖП).

В группе № 1 толщина МЖП варьировала от 15 до 51 мм (23[19;28]), в группе № 2 от 15 до 33 мм (20[18;22]), $p = 0,007$. Экстремальная гипертрофия МЖП (более 30 мм) значимо чаще обнаружена в группе № 1 (24,3 % против 4,7 %, $p = 0,004$).

Толщина ЗСЛЖ в группе № 1 варьировала от 7 до 17 мм (11,4[10;13]), в группе № 2 от 7,2 до 24 мм (13[12;15]), $p = 0,02$.

Таким образом, независимо от возраста дебюта клинических проявлений у подавляющего большинства пациентов обнаружена асимметричная ГЛЖ, гипертрофия МЖП.

При дебюте клинических проявлений в молодом возрасте чаще выявлена асимметричная ГЛЖ, гипертрофия МЖП с паттерном морфологии по типу двояковыпуклой. У всех молодых пациентов с морфологией МЖП по типу двояковыпуклой диагностирована семейная форма заболевания.

При дебюте заболевания в возрасте 45 лет и старше также чаще выявляли асимметричную ГЛЖ, гипертрофию МЖП, однако паттерн морфологии МЖП характеризовался максимально выраженной гипертрофией в базальной части.

ГКМП и артериальная гипертензия. В исследуемой когорте пациенты с ГКМП и сопутствующей АГ ($n = 63$) по сравнению с пациентами без АГ ($n = 37$) по результатам ЭхоКГ имели большую толщину ЗСЛЖ (13 [12;15] — 11 [10;13], $p < 0,001$), больший передне-задний размер ЛП (46[42,8;51] — 43[39,3;49,8], $p = 0,04$) и тенденцию к увеличению КДР ЛЖ (46,9±6,1 против 44,3±6,6, $p = 0,05$).

При наличии АГ у пациентов с ГКМП обнаружена большая частота встречаемости ФП (33,3 % против 13,5 %, $p = 0,04$), пациенты с АГ чаще нуждались в выполнении нехирургической и хирургической редукции МЖП (40,3 % против 11,1 %, $p = 0,002$), в том числе в объеме СМЭ/РМЭ (30,6 % против 7,9 %, $p = 0,008$).

Результаты сравнительного анализа клинических и ЭхоКГ-показателей в зависимости от наличия АГ и возраста дебюта клинических проявлений представлены в табл. 3.

У 6 из 10 пациентов молодого возраста с ГКМП диагностирована изолированная диастолическая АГ 1 степени. У 4 пациентов диагностирована систолодиастолическая АГ 2 степени. Пациентам с АГ молодого возраста редукция МЖП в объеме СМЭ/РМЭ выполнена в 3 случаях, в 1 случае определены показания к ССА.

В старшей возрастной группе у 52 пациентов с ГКМП диагностирована АГ, при этом у 24 — систолодиастолическая АГ 1 степени, у 25 — систолодиастолическая АГ 2 степени, и только в 3 случаях имела место изолированная диастолическая АГ.

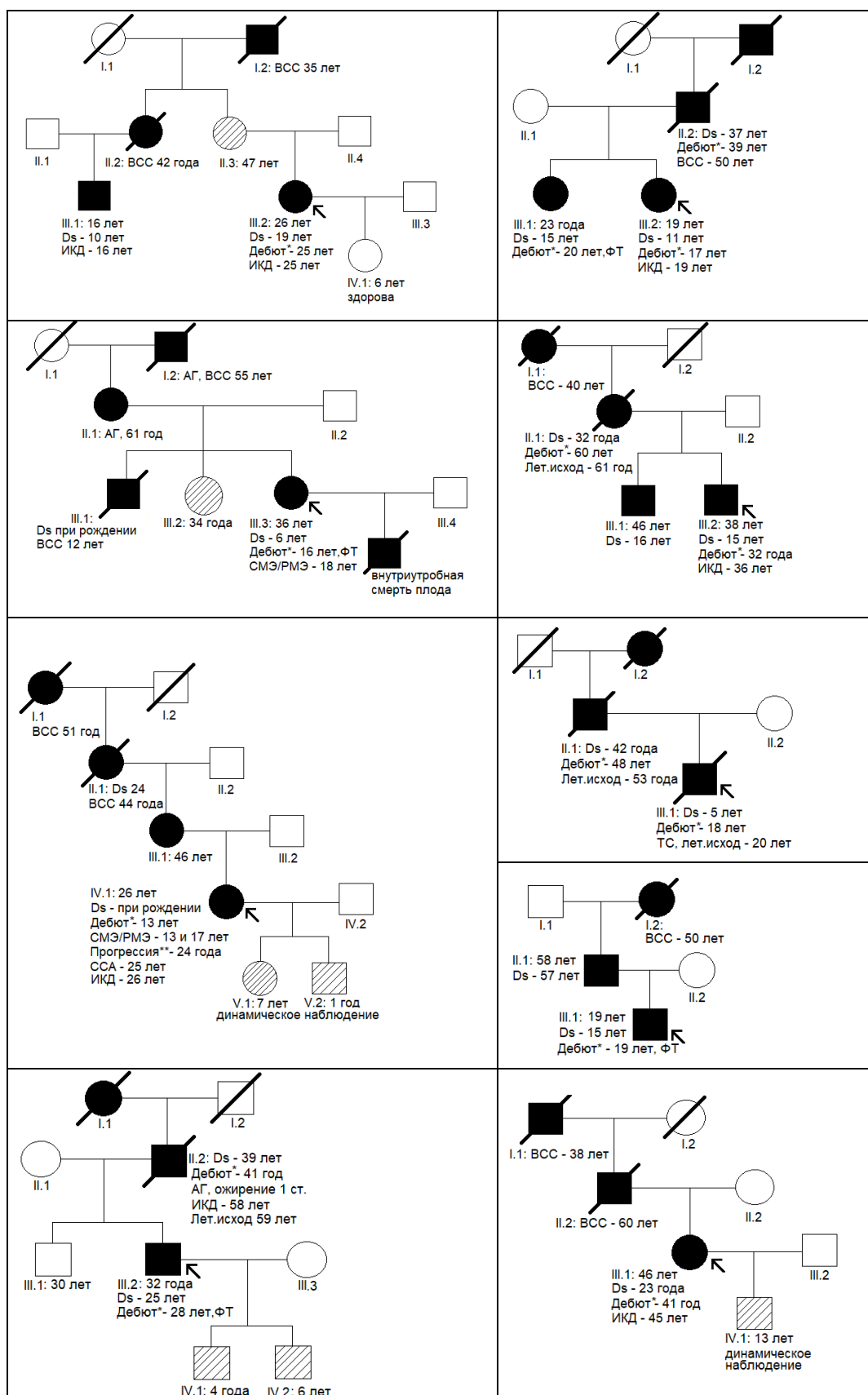


Рис. 1. Результаты анализа генеалогического дерева пациентов с семейной формой ГКМП: * – дебют клинических проявлений, прогрессия симптомов; ** – прогрессия симптомов; ФТ – стабилизация на фармакотерапии; ТС – трансплантация сердца; Ds – диагноз; BCC – внезапная сердечная смерть

Fig. 1. Results of the analysis of the genealogical tree of patients with familial HCM: * – clinical manifestations onset, symptoms progression; ** – symptoms progression; FT – stabilization on pharmacotherapy; TC – heart transplantation; Ds – diagnosis; BCC – sudden cardiac death

Редукция МЖП в объеме СМЭ/РМЭ проведена 16 пациентам, ССА — 6 пациентам, все они имели АГ.

В группе № 1 у пациентов с ГКМП и АГ ($n = 10$) по сравнению с пациентами без АГ ($n = 27$) значительно чаще выявляли ожирение (50 % против 11,1 %, $p = 0,01$) и ХСН III – IV ФК (60 % против 26 % $p < 0,05$), обнаружена тенденция к увеличению частоты выявления дислипидемии (70 % против 37 %, $p = 0,07$).

При сравнительном анализе ЭхоКГ-показателей установлено, что в группе № 1 пациенты с ГКМП и АГ по сравнению с пациентами без АГ имели больший передне-задний размер ЛП ($p = 0,03$) и тенденцию к увеличению КДР ЛЖ ($p = 0,08$), в группе № 2 значимых отличий по размеру ЛП и КДР ЛЖ не обнаружено. При этом значительно большая толщина ЗС ЛЖ при ГКМП с АГ выявлена у пациентов группы № 2 ($p = 0,04$), в группе № 1 у пациентов с АГ отмечена тенденция к увеличению ЗС ЛЖ ($p = 0,07$).

В группе № 2 пациенты с ГКМП и сопутствующей АГ ($n = 52$) по сравнению с пациентами без АГ ($n = 11$) имели большую частоту синдрома стенокардии (55,8 % против 18,2 %, $p = 0,02$), тенденции к большей частоте выявления ожирения (50 % против 18,2 %, $p = 0,06$) и обструктивной формы ГКМП (57,7 % против 27 %, $p = 0,06$).

Редукция МЖП пациентам с ГКМП молодого возраста выполнена в 40 % случаев среди пациентов с АГ (30 % — СМЭ/РМЭ, 10 % — ССА), и в 11,1 % случаев методом СМЭ/РМЭ пациентам с ГКМП без АГ ($p = 0,04$).

Абсолютные показания к редукции МЖП в группе № 2 определены только у пациентов с обструктивной ГКМП и сопутствующей АГ. Редукция МЖП выполнена в 42,3 % случаев, при этом в объеме СМЭ/РМЭ в 30,7 % случаев. У всех пациентов с обструктивной ГКМП без АГ из группы № 2 на фоне адекватной фармакотерапии было достигнуто снижение градиента давления в ВТАЖ и уменьшение симптомов, показания к редукции МЖП в этой группе пациентов старшего возраста отсутствовали.

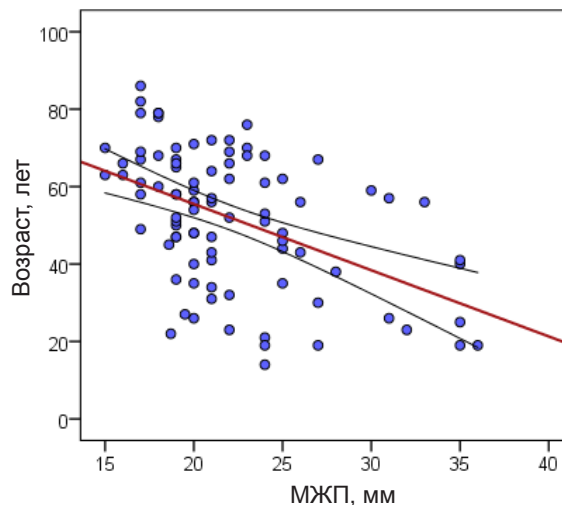


Рис. 2. МЖП и возраст ($r = -0,47$, $p < 0,001$)

Fig. 2. Interventricular septum and age ($r = -0,47$, $p < 0,001$)

Значимые отличия в частоте опасных для жизни желудочковых нарушений ритма в зависимости от наличия АГ не обнаружены как в группе № 1, так и в группе № 2.

Таким образом, в целом по группе ГКМП АГ является фактором, ассоциированным с большей толщиной ЗСЛЖ, большим передне-задним размером ЛП и увеличением частоты возникновения ФП. Пациенты с ГКМП и АГ чаще нуждались в выполнении нехирургической и хирургической редукции МЖП независимо от возраста.

Пациенты с ГКМП и сопутствующей АГ молодого возраста чаще имели ожирение, ХСН III – IV ФК NYHA, больший передне-задний размер ЛП по сравнению с пациентами без АГ и чаще нуждались в редукции МЖП с помощью СМЭ/РМЭ и ССА.

Пациенты с ГКМП и сопутствующей АГ с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и старше значительно чаще имели синдром стенокардии. Абсолютные показания к редукции МЖП при дебюте ГКМП в возрасте 45 лет и старше определены только у пациентов с сопутствующей АГ.

Таблица 2

Характеристика типов гипертрофии левого желудочка и морфологии межжелудочковой перегородки в зависимости от возраста дебюта клинических проявлений

Table 2

Characteristics of the types of left ventricular hypertrophy and interventricular septal morphology depending on the age of clinical manifestations onset

Морфология МЖП	ГКМП ($n = 100$)	Группа № 1 ($n = 37$)	Группа № 2 ($n = 63$)	p_{1-2}
Гипертрофия базальной части МЖП (субаортальная), n (%)	50 (50 %)	8 (21,6 %)	42 (66,6 %)	$<0,001$
Гипертрофия всей МЖП, n (%)	18 (18 %)	8 (21,6 %)	10 (15,8 %)	0,3
Двояковыпуклая «reverse curve», n (%)	21 (21 %)	17 (46 %)	4 (6,3 %)	$<0,001$
Апикальная гипертрофия, n (%)	6 (6 %)	1 (2,7 %)	5 (8,1 %)	0,29
Симметричная гипертрофия, n (%)	4 (4 %)	2 (5,4 %)	2 (3,2 %)	0,58
Среднежелудочковая «песочные часы», n (%)	1 (1 %)	1 (2,7 %)	—	—

Таблица 3

Показатели, характеризующие пациентов с ГКМП в зависимости от наличия АГ и возраста дебюта клинических проявлений

Table 3

Indications characterizing patients with HCM according to the presence of AH and the age of clinical manifestations onset

Показатель	Группа № 1 (n = 37)			Группа № 2 (n = 63)		
	Без АГ (n = 27)	С АГ (n = 10)	p	Без АГ (n = 11)	С АГ (n = 52)	p
Толщина МЖП, мм	24[18,9;29,5]	21[20;25]	0,63	22[20;28]	20[18;22]	0,1
Толщина ЗСЛЖ, мм	10,7[9,6;13]	13[11,8;13,6]	0,07	12[11,3;13]	13,1[12;15]	0,04
КДР ЛЖ, мм	43,9±7,13	48,6±5,03	0,08	46±4,43	46,6±6,26	0,68
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	23,7[20,7;26,6]	23,3[21,5;24]	0,56	21,4[21,1;23,7]	24,4[22,8;26,2]	0,18
Индекс КСР ЛЖ, мм/м ²	13,2[12,2;16,6]	13,9[11,7;15,2]	0,81	14,8[12,9;16,9]	14,2[12,6;16,7]	0,77
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	49,8[46,5;55,5]	49,1[44,4;64,1]	0,85	46,2[43,6;52,1]	49,3[37,2;58,4]	0,8
Индекс КСО ЛЖ, мл/м ²	15,8[11,9;22,7]	16,6[11,5;21,6]	0,81	16,7[14,4;21,4]	16,5[12,9;20,6]	0,8
ИММ ЛЖ, г/м ²	171[140;232]	166[144;202]	0,89	173[152;213]	162[134;195]	0,32
ФВ ЛЖ, %	65[56;72,5]	68[62;71]	0,92	61[51,5;67,5]	64[58,5;67]	0,62
Передне-задний размер ЛП, мм	43[39;49]	48[43;55]	0,03	49[41,5;50]	46[42;50]	0,85
Индекс размера ЛП, мм/м ²	22,9[20,2;25,4]	22,4[20,6;25,4]	0,91	26,7[19;27,4]	24,6[22,4;27,2]	0,79
Индекс объема ЛП, мл/м ²	46[32,9;51,5]	55[49,9;82,5]	0,1	47[31,5;61,9]	49[40;59,7]	0,48
ЛГ	8 (29,6 %)	5 (50 %)	0,25	4 (36,3 %)	25 (48 %)	0,47
Обструктивная форма	12 (44,4 %)	6 (60 %)	0,4	3 (27,3 %)	30 (57,7 %)	0,06
ХСН III – IV ФК NYHA	7 (26 %)	6 (60 %)	<0,05	1 (9,1 %)	13 (25 %)	0,24
ФП	3 (11,1 %)	3 (30 %)	0,16	2 (18,2 %)	18 (34,6 %)	0,28
Синдром стенокардии	6 (22,2 %)	3 (30 %)	0,62	2 (18,2 %)	29 (55,8 %)	0,02
Ожирение	3 (11,1 %)	5 (50 %)	0,01	2 (18,2 %)	26 (50 %)	0,06
СД 2 типа	2 (7,4 %)	2 (20 %)	0,27	2 (18,2 %)	10 (19,2 %)	0,93
Дислипидемия	10 (37 %)	7 (70 %)	0,07	4 (36,3 %)	30 (57,7 %)	0,2
Пароксизмы неустойчивой ЖТ	7 (26 %)	3 (30 %)	0,8	3 (27,3 %)	7 (13,4 %)	0,25
ИКД	4 (14,8 %)	1 (10 %)	0,7	1 (9,1 %)	3 (5,7 %)	0,68
ЭКС	0	0	—	0	2 (3,8 %)	—
Редукция МЖП	3 (11,1 %)	4 (40 %)	0,04	0	22 (42,3 %)	0,01
ССА	0	1 (10 %)	0,11	0	6 (11,5 %)	0,23
СМЭ/РМЭ	3 (11,1 %)	3 (30 %)	0,16	0	16 (30,7 %)	0,04

Примечания: МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; ИММ — индекс массы миокарда; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие; ЛГ — легочная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФП — фибрилляция предсердий; ЖТ — желудочковая тахикардия; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ЭКС — электрокардиостимулятор; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ФК — функциональный класс; ССА — септальная спиртовая абляция; СМЭ/РМЭ — септальная/расширенная миоектомия.

Анализу отдельных клинических, морфологических особенностей, характеризующих течение ГКМП у симптомных пациентов, посвящен ряд работ, большинство из которых сопоставимо с нашим исследованием по размеру выборки. По тяжести клинического течения заболевания, выраженности гипертрофии МЖП, других отделов миокарда и показателям внутрисердечной гемодинамики

пациенты с симптомной ГКМП, включенные в исследование, сопоставимы с описаниями клинических наблюдений, которые представлены другими авторами [19–21].

Полученные нами данные подтверждают представление о чрезвычайно выраженной гетерогенности клинической картины ГКМП и свидетельствуют о значимости возраста манифестации клини-

ческих проявлений, типа наследования, семейной или несемейной формы ГКМП и сопутствующей АГ в изменении показателей ремоделирования сердца и прогрессировании симптомов [3, 5–7].

Для пациентов с дебютом ГКМП в молодом возрасте характерна большая толщина МЖП. У пациентов группы № 1 по сравнению с группой № 2 в 5 раз чаще выявлена экстремальная толщина МЖП. Экстремальная гипертрофия ЛЖ (т. е. максимальная толщина стенки ≥ 30 мм) является независимым предиктором риска с частотой катастрофических событий до 40 % за 20-летний период [20, 22, 23].

В результате анализа клинического течения ГКМП и на основе различий в паттерне морфологии МЖП выделены 2 группы пациентов. Показано, что дебют клинических проявлений в молодом возрасте ассоциирован с семейной формой заболевания, аутомно-доминантным типом наследования, асимметричной ГЛЖ (гипертрофией МЖП, морфологией МЖП по типу двояковыпуклой). Полученные данные согласуются с результатами исследований, выполненных нами ранее [24] и сведениями из ретроспективного когортного исследования NHLBI HCM Registry [4].

Дебют клинических проявлений в старшей возрастной группе (45 лет и старше) ассоциирован с максимально гипертрофированной МЖП в базальной части и несемейной формой заболевания, что соответствует современным представлениям о ГКМП в старших возрастных группах [3, 4].

Важно отметить, что согласно шкале клиники Мейо морфология МЖП по типу двояковыпуклой имеет наибольшую положительную (плюс 5 баллов) предсказательную значимость наличия патогенных вариантов генов, кодирующих выработку белков саркомера и, напротив, сопутствующая АГ имеет наибольшую отрицательную (минус 4 балла) предсказательную значимость при выявлении таких патогенных вариантов [12].

Анализируемые группы пациентов (№ 1 и № 2) были сопоставимы по тяжести ХСН и частоте встречаемости обструктивной формы ГКМП. У пациентов группы № 2 с ГКМП и сопутствующей АГ выявлена тенденция к большей частоте выявления обструктивной формы заболевания. АГ является самостоятельной причиной повышения градиента давления в ВТАЖ. По данным S. Kobayashi et al. (2017), доля пациентов с ГЛЖ, обусловленной АГ и наличием обструкции в ВТАЖ, составляет 9 %. При ГЛЖ и S-образной форме МЖП увеличение градиента давления в ВТАЖ составляет 4 % [25].

АГ является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ГКМП независимо от этнической принадлежности, пола или возраста [26, 27]. Гипертрофия миокарда ЛЖ отражает способность адаптироваться к гемодинамическим нагрузкам, представляя собой важное звено патогенеза. Необходимо учитывать, что ГЛЖ при

эссенциальной АГ связана не только с перегрузкой давлением, но также с генетической предрасположенностью. От 30 % до 75 % индивидуальных колебаний массы миокарда у больных эссенциальной АГ определяется генетическими факторами, схожими с таковыми при ГКМП [28, 29, 30].

В обследованной когорте пациентов с ГКМП независимо от возраста дебюта заболевания АГ является фактором, ассоциированным с большей толщиной ЗСЛЖ, большим передне-задним размером ЛП и увеличением частоты возникновения ФП. При этом необходимо учитывать, что влияние одиночных факторов сердечно-сосудистого риска на ГКМП-фенотип связано с целым рядом сосуществующих факторов. Например, у 50 % пациентов с ГКМП + АГ как в группе № 1, так и в группе № 2, выявлено ожирение. Наличие ожирения вносит дополнительный вклад за счет увеличения КДР ЛЖ и размера ЛП, как отмечено в работе E. E. Nollet et al. (2020) [9].

Особенностями ремоделирования миокарда в группе с ГКМП + АГ с дебютом клинических проявлений в возрасте до 45 лет является увеличение передне-заднего размера ЛП. Размер левого предсердия является параметром, входящим в шкалу определения расчетного риска ВСС в течение 5 последующих лет HCM Risk-SCD Calculator и влияет на расчетный показатель риска [31, 32, 33].

Также выявлено увеличение случаев тяжелой ХСН III – IV ФК NYHA у пациентов молодого возраста с ГКМП и сопутствующей АГ. Ранее в работе А. Я. Гудковой (2006) продемонстрировано, что риск смерти у взрослых с обструктивной ГКМП в возрасте до 45 лет, осложненной ХСН высокого ФК (III – IV), в 2,5 раза выше, чем при меньшей тяжести ХСН (I – II ФК). Риск смерти от кардиальных причин у пациентов с обструктивной ГКМП в сочетании с АГ достоверно выше, чем при обструктивной ГКМП и нормальном АД. Использование оценки Каплана – Мейера показало значимое различие выживаемости на уровне $p = 0,02$ (критерий Log Rank), в 52 % случаев диагностирована внезапная смерть [34].

В последние годы АГ, в частности повышение диастолического АД, рассматривается как важный фактор, модифицирующий процессы ремоделирования миокарда у пациентов с ГКМП [7]. В исследуемой когорте пациенты молодого возраста с ГКМП и сопутствующей АГ чаще имели абсолютные показания к редукции МЖП по сравнению с молодыми пациентами без АГ. В старшей возрастной группе у пациентов с обструктивной ГКМП без АГ снижение градиента давления в ВТАЖ и уменьшение симптомов достигнуто на фоне стандартной фармакотерапии (максимально переносимых дозах бета-адреноблокаторов). Абсолютные показания к редукции МЖП в старшей возрастной группе определены только при обструктивной ГКМП + АГ. Важно отметить, что

у всех пациентов с обструктивной ГКМП + АГ и абсолютными показаниями к редукции МЖП был 1 и более 1 фактора кардиометаболического риска. У всех пациентов с ГКМП, подвергшихся редукции МЖП, получено гистологическое подтверждение классической ГКМП. Полученные данные свидетельствуют о роли сосуществующих АГ и ожирения в прогрессировании симптомов и увеличении потребности в редукции МЖП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дебют клинических проявлений в молодом возрасте ассоциирован с семейной формой заболевания, аутосомно-доминантным типом наследования, асимметричной ГЛЖ (гипертрофией МЖП, морфологией МЖП по типу двояковыпуклой). Дебют клинических проявлений в старшей возрастной группе (45 лет и старше) ассоциирован с максимально гипертрофированной МЖП в базальной части и несемейной формой заболевания.

Независимо от возраста манифестации клинических проявлений ГКМП сосуществующие с ней артериальная гипертензия и ожирение являются предикторами прогрессирующего течения ГКМП и увеличения потребности в редукции МЖП с помощью СМЭ/РМЭ и ССА.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 405–423. Doi: 10.1038/gim.2015.30.
2. Hershberger R. E., Givertz M. M., Ho C. Y. et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy – A Heart Failure Society of America practice guideline // *Journal of Cardiac Failure*. – 2018. – Vol. 24, № 5. P. 281–302. Doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.004.
3. Ingles J., Burns C., Bagnall R. D. et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications // *Circulation. Cardiovascular genetics*. – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. e001620. Doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001620.
4. Neubauer S., Kolm P., Ho C. Y. et al. Distinct subgroups in hypertrophic cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74, № 19. – P. 2333–2345. Doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1057.
5. Ho C. Y., Day S. M., Ashley E. A. et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe) // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, № 14. – P. 1387–1398. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
6. Karam R., Lever H. M., Healy B. P. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension? A study of 78 patients // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1989. – Vol. 13, № 3. – P. 580–584. Doi: 10.1016/0735-1097(89)90596-2.
7. Harper A. R., Goel A., Grace C. et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity // *Nature Genetics*. – 2021. – Vol. 53, № 2. – P. 135–142. Doi: 10.1038/s41588-020-00764-0.
8. Fumagalli C., Maurizi N., Day S. M. et al. Association of obesity with adverse long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 65–72. Doi: 10.1001/jamacardio.2019.4268.
9. Nollet E. E., Westenbrink B. D., de Boer R. A. et al. Unraveling the genotype-phenotype relationship in hypertrophic cardiomyopathy: obesity-related cardiac defects as a major disease modifier // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9, № 22. – P. e018641. Doi: 10.1161/JAHA.120.018641.
10. Клинические рекомендации «Гипертрофическая кардиомиопатия» Министерства Здравоохранения РФ. – 2020. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Kardiomiopatiya.pdf (дата обращения: 22.05.23).
11. Kramer C. M., Appelbaum E., Desai M. Y. et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Registry: The rationale and design of an international, observational study of hypertrophic cardiomyopathy // *American Heart Journal*. – 2015. – Vol. 170, № 2. – P. 223–230. Doi: 10.1016/j.ahj.2015.05.013.
12. Bos J. M., Will M. L., Gersh B. J. et al. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2014. – Vol. 89. – P. 727–737. Doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.025.
13. Finocchiaro G., Magavern E., Sinagra G. et al. Impact of demographic features, lifestyle, and comorbidities on the clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6, № 12. – P. 1–11. Doi: 10.1161/JAHA.117.007161.
14. Полякова А. А., Гудкова А. Я., Крутиков А. Н. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия в старшей возрастной группе: влияние факторов кардиометаболического риска и полиморфизма гена MADD // *Артериальная гипертензия*. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 29–40. Doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-29-40.
15. Khalil J., Kuehl M., Davierwala P. et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy – the Leipzig experience // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 6, № 4. – P. 337–342. Doi: 10.21037/acs.2017.07.09.
16. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» Министерства Здравоохранения РФ. – 2020. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (дата обращения: 22.05.23).
17. Bourdillon M. T., Song R. J., Musa Yola I. et al. Prevalence, predictors, progression, and prognosis of hypertension subtypes in the Framingham Heart Study // *Journal of*

the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. e024202. Doi: 10.1161/JAHA.121.024202

18. The criteria committee of the New York Heart Association. Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. – Boston, Mass: Little Brown, 1964.

19. Шупилова Т., Удрас А., Лаане П., Кайк Ю. Течение и исходы гипертрофической кардиомиопатии при 15–20-летнем наблюдении // Кардиология. – 1996. – № 1. – С. 42–46.

20. Maron B., Piccininno M., Casey S. et al. Relation of extreme left ventricular hypertrophy to age in hypertrophic cardiomyopathy // The American Journal of Cardiology. – 2003. – Vol. 91, № 5. – P. 626–628. Doi: 10.1016/s0002-9149(02)03326-x.

21. Maron B. J., Olivotto I., Bellone P. et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – Vol. 39, № 2. – P. 301–307. Doi: 10.1016/s0735-1097(01)01727-2.

22. Klues H. G., Schiffers A., Maron B. J. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients // Journal of the American College of Cardiology. – 1995. – Vol. 26, № 7. – P. 1699–1708. Doi: 10.1016/0735-1097(95)00390-8.

23. Spirito P., Bellone P., Harris K. M. et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy // The New England journal of medicine. – 2000. – Vol. 342, № 24. – P. 1778–1785. Doi: 10.1056/NEJM200006153422403.

24. Гудкова А. Я., Ющенко М. В., Новик Г. А. и др. Особенности морфологии межжелудочковой перегородки у детей и взрослых при семейной форме обструктивной гипертрофической кардиомиопатии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6S1. – С. 412.

25. Kobayashi S., Sakai Y., Taguchi I. et al. Causes of an increased pressure gradient through the left ventricular outflow tract: a West Coast experience // Journal of Echocardiography. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 34–41. Doi: 10.1007/s12574-017-0352-6.

26. Крылова Н. С., Хашиева Ф. М., Демкина А. Е. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия и артериальная гипертензия: возможно ли сочетание? // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 164–169.

27. Sheikh N., Papadakis M., Panoulas V. F. et al. Comparison of hypertrophic cardiomyopathy in Afro-Caribbean versus white patients in the UK // Heart (British Cardiac Society). – 2016. – Vol. 102, № 22. – P. 1797–1804. Doi: 10.1136/heartjnl-2016-309843.

28. Шляхто Е. В., Конради А. О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 3. – С. 107–114.

29. Post W. S., Larson M. G., Myers R. H. et al. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study // Hypertension. – 1997. – Vol. 30, № 5. – P. 1025–1028. Doi: 10.1161/01.hyp.30.5.1025.

30. Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al. Working Group on endothelin and endothelial factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // Journal of Hypertension. – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 7–17. Doi: 10.1097/00004872-200501000-00004.

31. Elliott P. M., Anastakis A., Borger M. A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic

cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, № 39. – P. 2733–2779. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.

32. O'Mahony C., Jichi F., Pavlou M. et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD) // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, № 30. – P. 2010–2020. Doi: 10.1093/eurheartj/eh439.

33. Liebrechts M., Faber L., Jensen M. K. et al. Validation of the HCM Risk-SCD model in patients with hypertrophic cardiomyopathy following alcohol septal ablation // Europace. – 2018. – Vol. 20 (F12). – P. f198–f203. Doi: 10.1093/europace/eux251.

34. Гудкова А. Я., Шляхто Е. В. Клеточные механизмы гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и эссенциальной артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 373–380.

REFERENCES

1. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics. 2015;17(5):405–423. Doi: 10.1038/gim.2015.30.

2. Hershberger R. E., Givertz M. M., Ho C. Y. et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy - A Heart Failure Society of America Practice Guideline // Journal of Cardiac Failure. 2018;24(5):281–302. Doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.004.

3. Ingles J., Burns C., Bagnall R. D. et al. Non-familial hypertrophic cardiomyopathy prevalence, natural history, and clinical implications // Circulation. Cardiovascular Genetics. 2017;10(2):e001620. Doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001620.

4. Neubauer S., Kolm P., Ho C. Y. et al. Distinct subgroups in hypertrophic cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry // Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(19):2333–2345. Doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1057.

5. Ho C. Y., Day S. M., Ashley E. A. et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHARe) // Circulation. 2018;138:1387–1398. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.

6. Karam R., Lever H. M., Healy B. P. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension? A study of 78 patients // Journal of the American College of Cardiology. 1989;13:580–584. Doi: 10.1016/0735-1097(89)90596-2.

7. Harper A. R., Goel A., Grace C. et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity // Nature Genetics. 2021;53:135–142. Doi: 10.1038/s41588-020-00764-0.

8. Fumagalli C., Maurizi N., Day S. M. et al. Association of obesity with adverse long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy // JAMA Cardiology. 2019;5:65–72. Doi: 10.1001/jamacardio.2019.4268.

9. Nollé E. E., Westenbrink B. D., de Boer R. A. et al. Unraveling the genotype-phenotype relationship in hypertrophic cardiomyopathy: obesity-related cardiac defects as a major disease modifier // Journal of the American Heart Association. 2020;9(22):e018641. Doi: 10.1161/JAHA.120.018641.

10. Clinical Recommendations of Ministry of Health of the Russian Federation «Hypertrophic Cardiomyopathy», 2020. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Kardiomiopatiya.pdf (accessed: 22.05.23). (In Russ.).

11. Kramer C. M., Appelbaum E., Desai M. Y. et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Registry: The rationale and design of an international, observational study of hypertrophic cardiomyopathy // *American Heart Journal*. 2015;170:223–230. Doi: 10.1016/j.ahj.2015.05.013.
12. Bos J. M., Will M. L., Gersh B. J. et al. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89:727–737. Doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.025.
13. Finocchiaro G., Magavern E., Sinagra G. et al. Impact of demographic features, lifestyle, and comorbidities on the clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(12):1–11. Doi: 10.1161/JAHA.117.007161.
14. Poliakova A. A., Gudkova A. Yu., Krutikov A. N. et al. Hypertrophic cardiomyopathy in the older age group: the effect of cardiometabolic risk factors and rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene // *Arterial Hypertension*. 2018;24(1):29–40. (In Russ.). Doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-29-40.
15. Khalil J., Kuehl M., Davierwala P. et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy – the Leipzig experience // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2017;6(4):337–342. Doi: 10.21037/acs.2017.07.09.
16. Clinical Recommendations of Ministry of Health of the Russian Federation «Arterial Hypertension», 2020. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (accessed: 22.05.23). (In Russ.)
17. Bourdillon M. T., Song R. J., Musa Yola I. et al. Prevalence, predictors, progression, and prognosis of hypertension subtypes in the framingham heart study // *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(6):e024202. Doi:10.1161/JAHA.121.024202.
18. The criteria committee of the New York Heart Association. Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston, Mass, Little Brown, 1964.
19. Shipilova T., Udras A., Laane P., Kajak Yu. The course and outcome of hypertrophic cardiomyopathy with 15–20 years of follow-up. *Kardiologiya*. 1996;1:42–46. (In Russ.)
20. Maron B., Piccininno M., Casey S., Bernabo P., Spirito P. Relation of extreme left ventricular hypertrophy to age in hypertrophic cardiomyopathy // *The American Journal of Cardiology*. 2003;91(5):626–628. Doi: 10.1016/s0002-9149(02)03326-x.
21. Maron B. J., Olivotto I., Bellone P. et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):301–7. Doi: 10.1016/s0735-1097(01)01727-2.
22. Klues H. G., Schiffrers A., Maron B. J. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26:1699–1708. Doi: 10.1016/0735-1097(95)00390-8.
23. Spirito P., Bellone P., Harris K. M. et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy predicts the risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy // *The New England journal of medicine*. 2000; 342:1778–1785. Doi: 10.1056/NEJM200006153422403.
24. Gudkova A. Ya., Yushchenko M. V., Novik G. A. et al. Peculiarities of interventricular septum morphology in children and adults with a familial form of obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009;8(6S1):412. (In Russ.).
25. Kobayashi S., Sakai Y., Taguchi I. et al. Causes of an increased pressure gradient through the left ventricular outflow tract: a West Coast experience // *Journal of Echocardiography*. 2018;16(1):34–41. Doi: 10.1007/s12574-017-0352-6.
26. Krylova N. S., Khashieva F. M., Demkina A. E. et al. Hypertrophic cardiomyopathy and arterial hypertension: is a combination possible? // *Russian Heart Journal*. 2015; 14(3):164–169.
27. Sheikh N., Papadakis M., Panoulas V. F. et al. Comparison of hypertrophic cardiomyopathy in Afro-Caribbean versus white patients in the UK // *Heart (British Cardiac Society)*. 2016;102:1797–1804. Doi: 10.1136/heartjnl-2016-309843.
28. Shlyakht E. V., Konradi A. O. The role of genetic factors in cardiovascular remodeling in hypertension // *Arterial Hypertension*. 2002;3:107–114.
29. Post W. S., Larson M. G., Myers R. H., Galderisi M., Levy D. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study // *Hypertension*. 1997;30:1025–1033. Doi: 10.1161/01.hyp.30.5.1025.
30. Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al. Working Group on endothelin and endothelial factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // *Journal of Hypertension*. 2005;23(1):7–17. Doi: 10.1097/00004872-200501000-00004.
31. Elliott P. M., Anastasakis A., Borger M. A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. 2014;35(39):2733–2779. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
32. O'Mahony C., Jichi F., Pavlou M. et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD) // *European Heart Journal*. 2014;35:2010–2020. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu439.
33. Liebrechts M., Faber L., Jensen M. K. et al. Validation of the HCM Risk-SCD model in patients with hypertrophic cardiomyopathy following alcohol septal ablation // *Europace*. 2018;20(F12):198–203. Doi: 10.1093/europace/eux251.
34. Gudkova A. Ya., Shlyakht E. V. Kletochnye mekhanizmy gipertrofii miokarda pri gipertroficheskoy kardiomiopatii i essencial'noj arterial'noj gipertenzii // *Arterialnaya gipertenziya*. 2008;14(4):373–380.

Информация об авторах

Давыдова Виктория Германовна, кардиолог, Городская больница № 40 (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0233-5555; **Полякова Анжелика Александровна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, старший научный сотрудник лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6655-5274; **Бежанишвили Тинатин Гелаевна**, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, младший научный сотрудник лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3167-6340; **Баранова Елена Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицин-

ский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8788-0076; **Гудкова Александра Яковлевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, заведующая лабораторией кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0156-8821.

Information about authors

Davydova Victoria G., Cardiologist, Saint Petersburg City Hospital № 40 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0233-5555; **Poliakova Anzhelika A.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Senior Research Fellow at the Laboratory of Cardiomyopathy of the Research Institute of Cardiovascular Diseases of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6655-5274; **Bezhanishvili Tinatin G.**, Assistant of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Junior Research Fellow at the Laboratory of Cardiomyopathies of the Research Institute of Cardiovascular Diseases of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3167-6340; **Baranova Elena I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Director of the Research Institute of Cardiovascular Diseases of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8788-0076; **Gudkova Aleksandra Ya.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Head of the Laboratory of Cardiomyopathies of the Research Institute of Cardiovascular Diseases of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0156-8821.



© СС 0 Е. С. Багненко, 2023
УДК 687.55 : 61.008.0-06 : 616.89
DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-62-70

Е. С. Багненко^{1,2*}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский институт красоты «Галактика», Санкт-Петербург, Россия

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ НАРУШЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОК КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ

Поступила в редакцию 11.12.2022 г.; принята к печати 19.05.2023 г.

Резюме

Введение. В области эстетической медицины, несмотря на очевидное влияние косметических дефектов на эмоциональное состояние и социальное функционирование человека, отмечается дефицит психологических исследований. Лишь в отдельных работах указываются нарушения психической адаптации у пациенток косметологической клиники, что отражается в частоте встречаемости тревожности, депрессии и расстройств личности, превышающей популяционные показатели.

Цель заключалась в выявлении психосоциальных факторов, связанных с риском нарушения психической адаптации пациенток косметологической клиники.

Методы и материалы. Для реализации цели пациентки ($n = 161$, средний возраст — $39,53 \pm 0,86$ лет) были исследованы с помощью авторского структурированного интервью и 7 психодиагностических методик: «Тест нервно-психической адаптации» (НПА), «Уровень социальной фрустрированности» (УСФ), «Визуально-аналоговая шкала» самооценки (ВАШ), «Семантический дифференциал времени» (СДВ), «Шкала воспринимаемого стресса» (ШВС-10), «Индекс хорошего самочувствия» (WHO-V), «Опросник удовлетворенности качеством жизни» (КЖ). Сопоставлены группы пациенток без нарушений психической адаптации (группа 1, $n = 74$) и ее нарушением (группа 2, $n = 87$), выделенные на основе итоговой оценки теста НПА.

Результаты. Результаты показали статистически значимое преобладание в группе 2 по сравнению с группой 1 частоты эмоционально нейтральных отношений с собственными детьми, проживания в одиночестве, а также неудовлетворенности в значимых сферах жизни, особенно в материально-экономической сфере, в сфере принятия себя как личности и своего физического «Я», в сфере отношения к прожитому и настоящему отрезку жизни. В группе 2 выявлены более высокие показатели воспринимаемого стресса и частоты психотравмирующих ситуаций в анамнезе, а также более низкие показатели общего психологического благополучия и удовлетворенности качеством жизни.

Заключение. Выявлены факторы, влияющие на психическую дезадаптацию у пациенток косметологической клиники. Обозначены перспективы исследования, связанные с определением наиболее информативных факторов прогноза психической адаптации на основе анализа не только психосоциальных, но и индивидуально-личностных характеристик пациенток косметологической клиники.

Ключевые слова: пациентки косметологической клиники, психическая адаптация, психосоциальные факторы, система значимых сфер жизни, стресс, качество жизни

Для цитирования: Багненко Е. С. Психосоциальные факторы нарушения психической адаптации пациенток косметологической клиники. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(1):62 – 70. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-62-70.

* Автор для связи: Елена Сергеевна Багненко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: e_bagненко@mail.ru.

Elena S. Bagnenko*

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg Institute of Beauty «Galaktika» Saint Petersburg, Russia

PSYCHOSOCIAL FACTORS OF PSYCHOLOGICAL MALADAPTATION IN FEMALE PATIENTS OF A COSMETOLOGY CLINIC

Received 11.12.2022; accepted 19.05.2023

Summary

Introduction. In the field of aesthetic medicine, there is a lack of psychological research despite the obvious impact of cosmetic defects on the emotional state and social functioning of a person. Only a few studies indicate psychological maladaptation in patients of a cosmetology clinic, which is reflected in the frequency of the occurrence of anxiety, depression and personality disorders exceeding their levels in population.

The **objective** was to identify psychosocial factors associated with the risk of psychological maladaptation in female patients of the cosmetology clinic.

Methods and materials. To achieve the goal, female patients ($n = 161$, mean age was 39.53 ± 0.86 years) were studied using the author's structured interview and 7 psychodiagnostic methods: «Neuropsychic Adaptation Test» (NPA), «Social Frustration Level» (SFL), «Visual Analogue Self-Esteem Scale» (VASES), «Semantic Time Differential» (STD), «Perceived Stress Scale» (PSS-10), «Well-Being Index» (WHO-5), «Quality of Life Satisfaction Questionnaire» (QOL). Groups of female patients without psychological maladaptation (group 1, $n = 74$) and those with psychological maladaptation (group 2, $n = 87$), selected on the basis of the final NPA test score were compared.

Results. The results showed a statistically significant predominance in group 2 compared to group 1 of the frequency of emotionally neutral relationships with their own children, of living alone, as well as dissatisfaction in significant areas of life, especially in the material economic sphere, in the sphere of self-accepting as a personality and one's physical «Ego», in the sphere of attitude to past and present life. In group 2, higher rates of perceived stress and frequency of psychotraumatic situations in anamnesis as well as lower rates of general psychological well-being and satisfaction with the quality of life were revealed.

Conclusion. The factors influencing the psychological maladaptation in female patients of the cosmetology clinic were identified. The prospects of the study associated with the determination of the most informative factors for the prognosis of psychological adaptation based on the analysis on not only psychological but also individual and personal characteristics in female patients of the cosmetology clinic were indicated.

Keywords: female patients of a cosmetological clinic, psychological adaptation, psychosocial factors, system of significant spheres of life, stress, quality of life

For citation: Bagnenko E. S. Psychosocial factors of psychological maladaptation in female patients of a cosmetology clinic. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(1):62–70. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-62-70.

* **Corresponding author:** Elena S. Bagnenko, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: e_bagnenko@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В области эстетической медицины, несмотря на очевидное влияние косметических дефектов на эмоциональное состояние и социальное функционирование человека, отмечается дефицит психологических исследований. Лишь в отдельных работах указывают нарушения психической адаптации у пациентов косметологической клиники, что отражается в частоте встречаемости тревожности, депрессии и расстройств личности, превышающей популяционные показатели [1, 2]. В последние десятилетия интерес исследований в области медицинской психологии сместился с изучения влияния различных заболеваний и патологических состояний на психику человека в сторону изучения психологической адаптации личности к болезни [3, 4]. Эта общая тенденция затронула и клинику эстетической медицины, хотя в этой области по-прежнему отмечается дефицит психологических исследований, несмотря на очевидное влияние косметических дефектов на эмоционально-аффективное состояние и социальное функционирование человека [5–7]. В свою очередь, социальная фрустрированность выступает одним из факторов нарушений более общей целостной системы пси-

хической адаптации, включающей биологический, психологический и социальный уровни [8, 9]. Нарушения, охватывающие все уровни организации психики, у пациентов косметологической клиники отмечены лишь в отдельных работах. Так, в сравнительном исследовании с лицами, никогда не обращавшимися к косметологу, у пациентов косметологической клиники выявлен более высокий индекс общей тяжести состояния, тревожности, депрессии, межперсональной чувствительности и сниженный показатель социальной адаптации [2]. В ряде исследований сообщается о частоте встречаемости расстройств личности у пациентов косметологической клиники, существенно превышающей популяционные показатели [1], а также о значительной частоте обращения к психиатрам лиц с косметологическими проблемами [10]. В тоже время дифференцированного изучения факторов, обуславливающих нарушения психической адаптации пациентов косметологической клиники, до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования — выявить психосоциальные факторы, связанные с риском нарушения психической адаптации женщин с дефектами кожи лица — пациенток косметологической клиники.

Конкретные задачи исследования состояли в: 1) определении в скрининговом исследовании уровня психической адаптации пациенток косметологической клиники; 2) сравнительном анализе значимых отношений (отношений в ближайшем социальном окружении, отношения к себе, отношения к временной перспективе) пациенток, составивших группы «без нарушений психической адаптации» и «с нарушением психической адаптации»; 3) сравнительном анализе уровня и характера (острого или хронического) стрессовых и психотравмирующих ситуаций в анамнезе пациенток 2 сравниваемых групп; 4) сравнительном анализе уровня психологического благополучия и удовлетворенности качеством жизни пациенток 2 сравниваемых групп.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Для реализации цели и задач исследования использовалось авторское структурированное интервью, включающее 50 пунктов, организованных в несколько блоков; в настоящей работе представлены результаты интервью, относящиеся к блоку «Социально-психологические характеристики, система значимых отношений». Использовался также комплекс психодиагностических методов.

1. «Тест нервно-психической адаптации» (НПА) [11] — экспресс-психодиагностическая методика для скрининговых исследований с целью выявления лиц с повышенным риском психической дезадаптации путем установления наличия и выраженности у респондента некоторых невротических и неврозоподобных симптомов преимущественно в эмоционально-аффективной сфере.

2. Медико-социологическая шкала «Уровень социальной фрустрированности» (УСФ) [12], позволяющая получить дифференцированную оценку удовлетворенности/неудовлетворенности респондента в таких важных сферах жизни, как взаимоотношения с родными и близкими, другими членами референтного социального окружения, образовательный уровень, профессиональный и экономический статус, здоровье.

3. «Визуально-аналоговая шкала» (ВАШ) — вариант классической патопсихологической методики для выявления общего уровня и структуры самооценки [13], построенная на принципах субъективного шкалирования и предполагающая оценку респондентом таких своих качеств, как «ум», «характер», «внешность», «здоровье». Для удобства формализации результатов в настоящем исследовании применялась 100-миллиметровая графическая шкала.

4. Методика «Семантический дифференциал времени» (СДВ), позволяющая определять когнитивные и эмоциональные аспекты оценки субъективного восприятия временной перспективы (своего настоящего, прошедшего и будущего). В результате апробации методики на группе боль-

ных с эндогенными и психогенными депрессиями и группе здоровых людей СДВ признан валидным и надежным психодиагностическим инструментом [14, 15].

5. «Шкала воспринимаемого стресса» (ШВС-10) [16], предназначенная для субъективной оценки респондентами уровня напряженности, стрессогенности своей жизненной ситуации в течение последнего месяца, включающая 2 субшкалы, одна из которых измеряет субъективно воспринимаемый уровень напряженности ситуации (шк. «Перенапряжение»), а вторая — уровень усилий, прилагаемых для преодоления этой ситуации («Противодействие стрессу»).

6. «Индекс хорошего самочувствия» (WHO-V, Well-BeingIndex) [17], разработанный и рекомендованный ВОЗ для количественной оценки общего — психического и физического — самочувствия различных категорий пациентов; включает 5 утверждений, касающихся различных аспектов самочувствия, таких как настроение, активность, интерес к окружающему. Полученные результаты, хотя и не могут сравниваться с нормативными показателями, позволяют в скрининговом формате оценить субъективное восприятие пациентом своего состояния.

7. Опросник удовлетворенности качеством жизни» (КЖ), адаптированный Н. Е. Водопьяновой [18], дающий дифференцированную, а также общую (индекс качества жизни) оценку степени удовлетворенности респондента своими социальными достижениями и психологического благополучия.

Математико-статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS v. 25.0 и Excel 2010. Использованы χ^2 Пирсона для сравнения социально-демографических, клинических и ряда частотных психологических показателей пациенток 2 групп и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для сравнения количественных показателей.

Материал составили данные психологического исследования 161 женщины (средний возраст $39,53 \pm 0,86$ лет), обратившихся в косметологическую клинику с различными проблемами кожи лица. Исследование проведено на базе Санкт-Петербургского института красоты «Галактика». Проект исследования согласован с Этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, от каждой пациентки получено письменное информированное согласие на участие в психологическом исследовании.

На первом этапе исследования все женщины по результатам теста НПА были распределены по уровням (категориям) на континууме нервно-психической адаптации [11], результатом чего стало разделение пациенток на 2 группы сравнения: группа 1 — без значительных нарушений психической адаптации ($n = 74, 39,71 \pm 1,22$ лет);

Таблица 1

Отношения с детьми

Table 1

Relationships with children

Характер отношений	Группа 1		Группа 2	
	чел.	%	чел.	%
Холодные, отчужденные	1	1,4	0	0,0
Эмоционально нейтральные	2	2,8	11	12,8
Теплые, доверительные	62	86,1	68	79,1
Затрудились ответить	7	9,7	7	8,1

$\chi^2 = 6,32$; $p = 0,097$.

группа 2 — с нарушением психической адаптации ($n = 87$, $39,38 \pm 1,21$ лет).

Изучение социально-демографических характеристик показало, что в группе 1 и в группе 2 преобладали женщины с высшим образованием (88,9 % и 69,8 % соответственно), постоянно работающие (76,4 % и 69,8 %), преимущественно в сферах частного бизнеса, а также науки и образования; большинство женщин в 1 и 2 группах имеют собственную семью (66,7 % и 60,5 %) и детей (77,8 % и 72,1 %).

Наиболее часто встречающимися клиническими симптомами в обеих группах были мимические морщины, гравитационный птоз, борозды и складки на лице. Выявлены статистически значимые различия между группами 1 и 2 по частоте встречаемости симптомов: в группе 1 чаще встречались мимические морщины (57,3 % и 43,0 %, $\chi^2 = 3,33$, $p = 0,048$) и рубцы (17,8 и 7,0 %, $\chi^2 = 4,40$, $p = 0,030$), в группе 2 — дисплазия соединительной ткани (2,7 % и 15,1 %, $\chi^2 = 7,08$, $p = 0,007$). По степени выраженности косметологической проблемы, а также по ее длительности, частоте встречаемости сопутствующих и фоновых заболеваний (эндокринные, дерматологические, онкологические и др.), по характеру субъективных жалоб и степени влияния дефекта кожи лица на жизнедеятельность (по самоотчету пациенток), а также по эффективности лечения (по экспертной оценке врача) статистически значимых различий между группой 1 и группой 2 не выявлено.

Таким образом, группы пациенток без нарушений психической адаптации (группа 1) и с нарушением психической адаптации (группа 2) были сопоставимы по возрасту, основным социальным позициям (уровень образования, профессиональный, семейный статус) и большинству клинических характеристик.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Социальные отношения. Статистический анализ ответов на вопросы структурированного интервью не выявил значимых различий по характеру отношений в собственной семье в настоящее

время, а также по характеру отношений в родительской семье в прошлом (в период взросления) между пациентками 2 групп. Также не выявлено различий по характеру взаимоотношений с лицами противоположного пола. В тоже время выявлены различия, близкие к статистической значимости, по характеру отношений исследованных женщин с собственными детьми (табл. 1).

Как можно видеть из данных табл. 1, подавляющее число пациенток обеих групп характеризуют свои отношения с детьми как теплые, доверительные. В то же время в группе 2 по сравнению с группой 1 больший процент женщин оценили свои отношения с детьми как эмоционально нейтральные. В определенной степени социальные отношения пациенток сравниваемых групп характеризует то, что в группе 2 по сравнению с группой 1 существенно больший процент женщин проживают одни (22,1 % и 4,2 % соответственно; $\chi^2 = 11,19$, $p = 0,004$).

Данные интервью были дополнены результатами применения медико-социологической шкалы УСФ, отражающими степень неудовлетворенности/фрустрированности в различных сферах жизни. Результаты сравнительного анализа показателей УСФ в 2 группах пациенток косметологической клиники представлены в табл. 2.

Статистически значимые различия между группами 1 и 2 получены по показателям неудовлетворенности во всех 5 обобщенных сферах социального функционирования; во всех случаях неудовлетворенность/фрустрированность оказалась выше в группе 2 по сравнению с группой 1. В наибольшей степени различия проявились в области неудовлетворенности материально-экономическим положением и социальным статусом, в наименьшей (на уровне тенденции к статистической значимости) — в сфере взаимоотношений с родными.

Отношение к себе. Ряд пунктов структурированного интервью был направлен на выявление особенностей отношения к себе пациенток 2 сравниваемых групп. В табл. 3 отражена частота встречаемости отдельных типов отношения пациенток к себе как к личности, т. е. уровень самопринятия и

Таблица 2

Уровень социальной фрустрированности

Table 2

Social frustration level

Показатель шкалы УСФ	Группа 1, М±m	Группа 2, М±m	F	Значимость различий
Удовлетворенность взаимоотношениями с родными	8,52±0,50	9,69±0,380	3,61	p=0,059
Удовлетворенность взаимоотношениями с ближайшим социальным окружением вне семьи	8,12±0,52	9,43±0,38	4,24	p=0,041
Удовлетворенность социальным статусом	8,51±0,56	10,44 ±0,41	8,11	p=0,005
Удовлетворенность материально-экономическим положением	9,29±0,51	11,38±0,35	12,51	p=0,001
Удовлетворенность здоровьем и работоспособностью	9,75±0,51	11,36±0,40	6,43	p=0,012

Примечание: диапазон возможных оценок — от 5 до 25. Бóльшая оценка соответствует бóльшей выраженности неудовлетворенности, фрустрированности в конкретной сфере жизни.

Таблица 3

Отношение к различным аспектам «Я»

Table 3

Attitude to various aspects of the «Ego»

Характер отношения	Группа 1		Группа 2	
	чел.	%	чел.	%
<i>Отношение к себе как к личности</i>				
Полная неудовлетворенность	0	0,0	4	2,5
Некоторая неудовлетворенность	35	48,6	60	69,8
Полное принятие и удовлетворенность	37	51,4	22	25,6
$\chi^2 = 13,26$; p=0,001				
<i>Отношение к своему физическому «Я»</i>				
Полная неудовлетворенность	0	0,0	7	8,1
Некоторая неудовлетворенность	36	50,0	60	69,8
Полное принятие и удовлетворенность	36	50,0	19	22,1
$\chi^2 = 17,15$; p=0,000				
<i>Уверенность в своей внешней привлекательности</i>				
Отсутствует	2	2,8	10	11,6
Неполная	32	44,4	61	70,9
Полная	38	52,8	15	17,4

$\chi^2 = 23,30$; p=0,000

самоуважения в целом; также приведено распределение частоты встречаемости отдельных степеней принятия своего физического «Я» и частоты встречаемости отдельных степеней уверенности в своей внешней привлекательности.

Представленные в табл. 3 результаты частотного анализа показывают, что между группами 1 и 2 получены статистически высоко значимые различия по всем изученным аспектам отношения к себе. Так, в группе 1 значительно чаще, чем в группе 2, встречались пациентки, принимающие себя как личность, как носителя социально одобряемых черт; в группе 1 в отличие от группы 2 не

было пациенток, полностью неудовлетворенных своими личностными (психосоциальными) качествами. Кроме того, группы 1 и 2 существенно отличаются по отношению в своему физическому «Я» и по степени уверенности в своей внешней привлекательности. В обоих случаях пациентки, составившие группу 1, значительно лучше, чем пациентки из группы 2, оценивают свои физические данные и привлекательность. В соответствии с этим, по данным интервью, «желание многое изменить в своей внешности» в группе 1 выражено незначительно у 73,6 % пациенток, выражено умеренно — у 22,2 %, выражено значительно — у 4,2 %;

Таблица 4

Отношение к временной перспективе

Table 4

Relation to the time perspective

Психодиагностический показатель (балл)	Группа 1, $M \pm m$	Группа 2, $M \pm m$	F	Значимость различий
Средняя оценка настоящего	6,01 $\pm$ 0,47	4,67 $\pm$ 0,44	4,30	$p = 0,040$
Средняя оценка прошлого	5,70 $\pm$ 0,58	3,21 $\pm$ 0,51	10,46	$p = 0,002$
Средняя оценка будущего	7,89 $\pm$ 0,45	6,85 $\pm$ 0,46	2,57	—

Таблица 5

Уровень воспринимаемого стресса

Table 5

Perceived stress level

Показатели методики ШВС-10	Группа 1, $M \pm m$	Группа 2, $M \pm m$	F	Значимость различий
Перенапряжение	15,30 $\pm$ 0,62	19,27 $\pm$ 0,55	23,22	$p = 0,000$
Противодействие стрессу	8,46 $\pm$ 0,29	10,09 $\pm$ 0,31	14,50	$p = 0,000$
Общий балл	23,76 $\pm$ 0,75	29,36 $\pm$ 0,75	27,56	$p = 0,000$

в группе 2 — соответственно: 40,7 %, 44,2 % и 15,1 %; различия между группами высоко статистически значимы ($\chi^2 = 17,79$, $p = 0,000$).

Данные, полученные с помощью структурированного интервью, согласуются с результатами использования визуально-аналоговой шкалы самооценки (ВАШ). Статистически значимые различия между группами получены по 2 параметрам самооценки из 5. В каждом случае преобладали средние оценки пациенток группы 1 по сравнению с пациентками группы 2: «ум» ($M = 77,34 \pm 1,24$; $M = 71,60 \pm 1,36$ соответственно; $p = 0,003$), «внешность» ($M = 71,00 \pm 1,74$; $M = 62,90 \pm 1,92$ соответственно; $p = 0,002$).

Отношение к временной перспективе. С помощью методики «Семантический дифференциал времени» (СДВ) было изучено отношение пациенток 2 групп к своему настоящему, прошлому и будущему, включающее субъективную оценку таких его (отношения) параметров, как «активность», «эмоциональная окраска», «величина», «структура», «ощущаемость». Практически по всем этим параметрам между группами были получены статистически значимые различия оценок своего настоящего и прошлого и по одному параметру, характеризующему будущее. В табл. 4 приведены средние оценки различных временных отрезков жизни (настоящего, прошлого, будущего) пациенток 2 сравниваемых групп.

Результаты сравнительного анализа показывают, что средние оценки своего настоящего и прошлого пациенток группы 1 статистически значимо выше соответствующих оценок, полученных в группе 2. Это свидетельствует о том, что пациентки группы 1 больше удовлетворены своей жизнью на всем ее протяжении, расценивая актуальную жизненную ситуацию как спокойную и безопасную,

наполненную смыслом и эмоциональным содержанием (настоящее); более позитивное отношение к прошлому, в свою очередь, отражает большую удовлетворенность самореализацией и восприятие прожитого отрезка жизни как продуктивного, результативного.

Актуальная стрессовая ситуация. На следующем этапе 2 группы женщин были сопоставлены по показателям методики ШВС-10. Результаты сравнительного анализа представлены в табл. 5.

Получены статистически высоко значимые различия между сопоставляемыми группами по всем показателям методики ШВС. Во всех случаях показатели воспринимаемого стресса оказались выше у пациенток с нарушением психической адаптации (группа 2): они переживали более интенсивное эмоциональное напряжение в течение последнего месяца и прилагали большие психологические усилия для его преодоления, чем пациентки, составившие группу 1.

В дополнение были изучены данные интервью о наличии и характере (остром или затяжном) психотравмирующих ситуаций в период обращения в косметологическую клинику (табл. 6).

Получены статистически значимые различия между сопоставляемыми группами пациенток: в группе 2 по сравнению с группой 1 больший процент женщин находились в стрессовой или затяжной психотравмирующей жизненной ситуации.

Удовлетворенность общим состоянием и качеством жизни. При изучении субъективной удовлетворенности пациенток своим общим (психологическим и физическим) самочувствием

получены статистически высоко значимые различия между группами по итоговому показателю методики WHO-V: в группе 1 этот показатель составил $70,93 \pm 2,27$, в группе 2 — $56,10 \pm 2,18$ (при

Таблица 6

Психотравмирующая ситуация

Table 6

Psychotraumatic situation

Психотравмирующая ситуация	Группа 1		Группа 2	
	чел.	%	чел.	%
Отсутствует	59	81,9	48	55,8
Наличие острого стресса	5	6,9	10	11,6
Затяжная психотравмирующая ситуация	8	11,1	28	32,6

$$\chi^2 = 12,77; p = 0,002$$

максимальной оценке 100) ($p = 0,000$). Этот результат показывает, что пациентки группы 1 значительно выше оценивают собственный фон настроения, активность, интерес к окружающему, в целом свое психологическое и физическое благополучие (well-being), чем пациентки, составившие группу 2.

В завершение была изучена удовлетворенность пациенток качеством жизни в целом и его отдельными аспектами. Получены статистически высоко значимые различия между итоговым показателем и всеми шкальными оценками методики КЖ. Индекс качества жизни в группе 1 составил $30,62 \pm 0,52$, в группе 2 — $24,87 \pm 0,46$ ($p = 0,000$). Результаты свидетельствуют о том, что пациентки, составившие группу 1, значительно больше, чем пациентки группы 2, удовлетворены как различными аспектами своего социального функционирования (работа, личные достижения, общение, социальная поддержка), так и своим психологическим состоянием, а также здоровьем в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из основных задач медицинской психологии является профилактика нарушений психической адаптации в связи с действием разнообразных стресс-факторов [19]. Это в полной мере относится к клинике эстетической медицины, так как врач косметолог-дерматолог нередко сталкивается с нарушениями психической адаптации, проявляющимися субклиническими невротическими, подпороговыми аффективными, а также личностными нарушениями, включая дисморфобические [7]. В связи с этим в настоящей работе была поставлена цель выявления психосоциальных факторов, связанных с риском нарушения психической адаптации женщин с дефектами кожи лица — пациенток косметологической клиники. Для этого 161 пациентка Санкт-Петербургского института красоты «Галактика» с проблемами кожи лица были исследованы с помощью комплекса психодиагностических методов и авторского структурированного интервью, направленного на изучение системы значимых отношений личности, центральное место в которой занимает отношение к себе [20]. Также в соответствии с данными литера-

туры о частоте встречаемости психических травм в анамнезе женщин, обращающихся за косметологической помощью [10, 21], были проанализированы показатели воспринимаемого (осознаваемого) стресса, наличие и характер психотравмирующих ситуаций у исследованных женщин. В противоположность этому изучались удовлетворенность пациенток своим качеством жизни и психологическое благополучие. Результаты проведенного исследования позволили сделать следующие **выводы**.

1. По данным скринингового «Теста нервно-психической адаптации», более половины (54,1 %) пациенток косметологической клиники, проходящих курс лечебной коррекции дефектов кожи лица, имеют сниженный уровень психической адаптации, проявляющийся субклиническими симптомами пограничных психических расстройств преимущественно в эмоционально-аффективной сфере.

2. При изучении социально-психологических характеристик и системы значимых отношений пациенток, относящихся к группам с разным уровнем психической адаптации, не выявлено существенных различий по характеру отношений в собственной и родительской (в период взросления) семье, а также по характеру взаимоотношений с лицами противоположного пола. В тоже время выявлены существенные различия в степени удовлетворенности этими отношениями: степень неудовлетворенности взаимоотношениями с близким социальным окружением, а также своим материально-экономическим положением и социальным статусом оказалась выше в группе женщин с нарушением психической адаптации.

3. Сравнительный анализ показателей самооценки и отношения к себе в группах пациенток с различным уровнем психической адаптации выявил существенно более высокий уровень принятия себя как личности (удовлетворенности своими психосоциальными качествами) и удовлетворенности своим физическим «Я» в группе пациенток без снижения уровня психической адаптации по сравнению с пациентками со сниженным уровнем адаптации. Пациентки со сниженным уровнем психической адаптации ниже оценивают свои

интеллектуальные возможности («ум»), а также «внешность», значительно меньше уверены в своей внешней привлекательности, чем пациентки с нормальным уровнем адаптации.

4. Отношение к временной перспективе женщин с нормальным уровнем адаптации значительно лучше, чем женщин со сниженным уровнем адаптации: они расценивают свою актуальную жизненную ситуацию как более эмоционально наполненную и осмысленную, больше удовлетворены результатами прожитого отрезка жизни и самореализацией.

5. Показатели воспринимаемого стресса и усилий, направленных на его преодоление, а также частота затяжных психотравмирующих ситуаций в анамнезе выше в группе пациенток с нарушением психической адаптации по сравнению с пациентками без нарушения психической адаптации.

6. Удовлетворенность качеством жизни в целом и его отдельными аспектами, своим психологическим и физическим состоянием значительно выше в группе пациенток без нарушений психической адаптации по сравнению с группой женщин с нарушением психической адаптации.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют заключить, что снижение уровня психической адаптации у пациенток косметологической клиники сопряжено с такими психосоциальными факторами, как неудовлетворенность межличностными отношениями, своим материально-экономическим положением и социальным статусом, в также со снижением самооценки физических и личностных качеств, неудовлетворенностью актуальной жизненной ситуацией и прошлым, наличием воспринимаемого стресса в течение последнего месяца и психотравмирующих ситуаций в анамнезе, неудовлетворенностью качеством жизни и общим физическим и психологическим состоянием.

Перспективы исследования связаны с выделением не только психосоциальных, но и индивидуально-психологических (личностно-характерологических и мотивационно-поведенческих) характеристик пациентов косметологической клиники, связанных с риском психической дезадаптации, а также с определением прогностической информативности этих характеристик в отношении уровня психической адаптации.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях

их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sarwer D. B. Body image, cosmetic surgery, and minimally invasive treatments // *Body Image*. – 2019. – Vol. 31. – P. 302–308.
2. Özkur E., Kıvanç Altunay İ., Aydın Ç. Psychopathology among individuals seeking minimally invasive cosmetic procedures // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2020. – Vol. 19, № 4. – P. 939–945. Doi: 10.1111/jocd.13101.
3. Исаева Е. Р. Копинг-поведение и психологическая защита личности в условиях здоровья и болезни. – СПб.: Издательство СПбГМУ, 2009. – 136 с.
4. Михайличенко Т. Г., Щелкова О. Ю. Методология изучения психологической адаптации пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени в период ожидания трансплантации органа // *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 121–138. Doi: 10.14529/psy170112.
5. Бажненко Е. С. Роль внешности в социальной адаптации человека // *Психология. Психофизиология*. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 105–113. Doi: 10.14529/jpps210410.
6. Maisel A., Waldman A., Furlan K. et al. Self-reported patient motivations for seeking cosmetic procedures // *JAMA Dermatol.* – 2018. – Vol. 154, № 10. – P. 1167–1174. Doi: 10.1001/jamadermatol.2018.2357.
7. Dobosz M., Rogowska P., Sokolowska E., Szczerkowska-Dobosz A. Motivations, demography, and clinical features of body dysmorphic disorder among people seeking cosmetic treatments: a study of 199 patients // *J Cosmet Dermatol.* – 2022. – Vol. 21, № 10. P. 4646–4650. Doi: 10.1111/jocd.14890.
8. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства : руководство для врачей. 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 552 с. ISBN 978-5-9704-6298-0.
9. Вассерман Л. И., Щелкова О. Ю., Дубинина Е. А. и др. Социальная фрустрированность как фактор психогенеза расстройств психической адаптации // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева*. – 2021. – Т. 55, № 3. – С. 8–18. Doi: 10.31363/2313-7053-2021-56-3-8-18.
10. Sobanko J. F., Taglienti A. J., Wilson A. J. et al. Motivations for seeking minimally invasive cosmetic procedures in an academic outpatient setting // *Aesthet Surg J.* – 2015. – Vol. 35, № 8. – P. 1014–1020.
11. Гурвич И. Н. Тест нервно-психической адаптации // *Вестник гипнологии и психотерапии*. – 1992. – Т. 3. – С. 46–53.
12. Вассерман Л. И., Беребин М. А., Иовлев Б. В. Психологическая диагностика уровня социальной фрустрированности // *Психологическая диагностика расстройств эмоциональной сферы и личности*. – СПб., Скифия-принт, 2014. – С. 187–213.
13. Рубинштейн С. Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике: практическое руководство. – М., ЭКСМО-Пресс, 1999. – 303 с.
14. Тейверлаур М. П. Значение восприятия времени для внутренней картины болезни при невротической депрессии // *Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В. М. Бехтерева*. – 1991. – Т. 2. – С. 84–86.

15. Вассерман Л. И., Трифонова Е. А., Червинская К. Р. Психологическая диагностика отношения к временной перспективе // Психологическая диагностика расстройств эмоциональной сферы и личности. – СПб., Скифия-принт, 2014. – С. 298–322.

16. Абабков В. А., Барышников К., Воронцова-Венгер О. В. и др. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10» // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 16. Психология. Педагогика. – 2016. – Т. 2. – С. 6–15. Doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.202.

17. Bech P. Measuring the dimension of Psychological General Well-Being by the WHO-5 // Quality of Life Newsletter. – 2004. – Vol. 1, № 32. – P. 15–16.

18. Практикум по психологии здоровья / под ред. Г. С. Никифорова. СПб., Питер, 2005. – С. 148–155.

19. Васильева А. В., Караваяева Т. А. Психосоциальные факторы профилактики и терапии невротических расстройств в мегаполисе: мишени интервенций в здоровом городе // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2020. – № 2. – С. 95–104. Doi: 10.31363/2313-7053-2020-2-95-104.

20. Мясццев В. Н. Личность и неврозы. – Л., Изд-во Ленингр. ун-та, 1960. – С. 224.

21. Dadkhahfar S., Gheisari M., Kalantari Y. et al. Motivations and characteristics of patients seeking minimally invasive cosmetic procedures in two Iranian dermatology centers: a cross-sectional study // Int J Womens Dermatol. – 2021. – Vol. 7, № 5 Part B. – P. 737–742. Doi: 10.1016/j.ijwd.2021.07.001.

REFERENCES

1. Sarwer D. B. Body image, cosmetic surgery, and minimally invasive treatments // Body Image. 2019;31:302–308.

2. Özkur E., KivançAltunay İ., Aydın Ç. Psychopathology among individuals seeking minimally invasive cosmetic procedures // J. Cosmet. Dermatol. 2020;19(4):939–945. Doi: 10.1111/jocd.13101.

3. Isaeva E. R. Coping behavior and psychological protection of the individual in conditions of health and illness. SPb., Izdatel'stvoSPbGMU, 2009:136. (In Russ.).

4. Mikhaylichenko T. G., Shchelkova O. Yu. Methodology of Studying Psychological Adaptation of Patients With Auto-immune Liver Diseases While Waiting for Transplantation // Bulletin of the South Ural State University. Ser. Psychology. 2017;10(1):121–138. (In Russ.). Doi: 10.14529/psy170112.

5. Bagnenko E. S. Human Beauty in the Social Adaptation of a Person // Psychology. Psychophysiology. 2021; 14(3):105–113. (In Russ.). Doi: 10.14529/jpps210410.

6. Maisel A., Waldman A., Furlan K. et al. Self-reported patient motivations for seeking cosmetic procedures // JAMA Dermatol. 2018;154(10):1167–1174. Doi: 10.1001/jamadermatol.2018.2357.

7. Dobosz M., Rogowska P., Sokołowska E., Szczerkowska-Dobosz A. Motivations, demography, and clinical features of body dysmorphic disorder among people seeking cosmetic

treatments: a study of 199 patients // J Cosmet Dermatol. 2022;21(10):4646–4650. Doi: 10.1111/jocd.14890.

8. Aleksandrovskiy Yu. A. Borgerline mental disorders. The guide for phisicians. M., GEOTAR-Media, 2021:552. (In Russ.).

9. Wasserman L. I., Shchelkova O. Yu., Dubinina E. A. et al. Social frustratedness as a psychogenesis factor of adjustment disorders // V. M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2021;55(3):8–18. (In Russ.). Doi: 10.31363/2313-7053-2021-56-3-8-18.

10. Sobanko J. F., Taglienti A. J., Wilson A. J. et al. Motivations for seeking minimally invasive cosmetic procedures in an academic outpatient setting // Aesthet Surg J. 2015;35(8):1014–1020.

11. Gurvich I. N. Neuropsychic adaptation test // Bulletin of Hypnology and Psychotherapy. 1992;3:46–53. (In Russ.).

12. Wasseman L. I., Berebin M. A., Iovlev B. V. Psychological diagnostics of the level of social frustration // Psychological diagnosis of disorders of the emotional sphere and personality. SPb., Skifiya-print, 2014:187–213. (In Russ.).

13. Rubinshteyn S. Ya. Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinic: practical guide. M., Eksmo-press, 1999:303. (In Russ.).

14. Teiverlaur M. P. The importance of time perception for the internal picture of the disease in neurotic depression // V. M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 1991;2:84–86. (In Russ.).

15. Wasserman L. I., Trifonova E. A., Chervinskaya K. R. Psychological diagnostics of attitude to time perspective // Psychological diagnosios of disorders of the emotional sphere and personality. Spb., Skifiya-print, 2014:298–322. (In Russ.).

16. Ababkov V. A., Barisnikov K., Vorontzova-Wenger O. V. et al. Validation of the Russian version of the questionnaire «Scale of perceived stress-10» // Bulletin on Saint Petersburg University. Series 16. Psychology. Education. 2016;2:6–15. Doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.202.

17. Bech P. Measuring the dimension of Psychological General Well-Being by the WHO-5 // Quality of Life Newsletter. 2004;1(32):15–16.

18. Health psychology workshop / eds by G. S. Nikiforov. SPb, Piter, 2005:238. (In Russ.).

19. Vasileva A. V., Karavaeva T. A. Psychosocial factors of the neurotic disorders treatment and prevention in metropolis // V. M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2020;(2):95–104. (In Russ.). Doi: 10.31363/2313-7053-2020-2-95-104.

20. Miasischev V. N. Personality and neuroses. L., Izd-vo-Leningr. Un-ta. 1960: 224.

21. Dadkhahfar S., Gheisari M., Kalantari Y., Zahedi K., Ehsani A., Ifa E. Motivations and characteristics of patients seeking minimally invasive cosmetic procedures in two Iranian dermatology centers: a cross-sectional study. Int J Womens Dermatol. 2021; 7(5Part B):737–742. Doi: 10.1016/j.ijwd.2021.07.001.

Информация об авторе

Багненко Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пластической хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач-дерматолог-косметолог, Санкт-Петербургский Институт красоты «Галактика» (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4584-7005.

Information about author

Bagnenko Elena S., Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of Plastic Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Dermatologist-cosmetologist, Saint-Petersburg Institute of Beauty «Galaktika» (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4584-7005.



Оригинальные работы / Original papers

© CC 0 Н. Г. Петрова, 2023
УДК [616-001 : 625] : 616.8
DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-71-77

Н. Г. Петрова*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫЙ ТРАВМАТИЗМ: ПСИХОЛОГО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

Поступила в редакцию 26.10.2022 г.; принята к печати 19.05.2023 г.

Резюме

Введение. Несмотря на положительную тенденцию за последние годы, частота дорожно-транспортного травматизма (ДТП) и смертность от него остаются высокими, значительно превышая таковые в развитых странах. Экономическая значимость проблемы определяется как высоким уровнем инвалидизации среди пострадавших, так и тем, что значительную их часть составляют лица трудоспособного возраста. Возникновению и тем или иным исходам ДТП способствуют следующие факторы: люди (поведение, здоровье, психологическое состояние участников дорожного движения); состояние транспортного средства; окружающая среда (инфраструктура дорог); состояние организации медицинской помощи пострадавшим (включая возможность и готовность участников и свидетелей ДТП к оказанию первой медицинской помощи).

Цель — проанализировать уровень культуры вождения и готовность водителей к оказанию первой помощи по результатам самооценки.

Методы и материалы. Основным методом исследования являлся социологический опрос, который проводился на базе программы для администрирования опросов Google Forms. Анкетирование проводилось среди населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Разработанная для исследования анкета включала 29 вопросов. Все анкеты были зашифрованы и обработаны с использованием прикладных статистических программ Excel и Statistica 10.

Результаты. Оценивая свой уровень знания правил дорожного движения, большая часть респондентов считала его средним (45,3 %) и выше среднего (34,0 %). Лишь 7,5 % полагали его высоким. Каждый третий (34,2 %) респондент был участником ДТП (в том числе 4,9 % — ДТП с пострадавшими). 45,3 % опрошенных оценивают уровень культуры вождения как средний; 39,6 % — как скорее низкий; и только 5,7 % — как скорее высокий. Большинство (83,0 %) водителей всегда используют ремни безопасности. Среди водителей, имеющих детей, у 11,8 % отсутствовали специальные удерживающие устройства для перевозки детей. У 10,4 % опрошенных в автомобиле нет аптечки. Невысока готовность водителей к оказанию первой помощи. Только 26,9 % опрошенных уверенно ответили, что смогли бы оказать помощь пострадавшим.

Выводы. Проблема профилактики ДТП и снижения смертности от них может быть решена только при использовании системного подхода, включающего оптимизацию организации дорожного движения, улучшение инфраструктуры дорог, состояние транспортных средств, совершенствование организации медицинской помощи пострадавшим и др. Однако центральное место должно уделяться воспитанию культуры всех участников движения, психологической готовности к соблюдению правил дорожного движения, оказанию первой помощи.

Ключевые слова: дорожно-транспортные происшествия, первая помощь, культура вождения

Для цитирования: Петрова Н. Г. Дорожно-транспортный травматизм: психолого-социальные аспекты. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(1):71–77. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-71-77.

* **Автор для связи:** Наталья Гурьевна Петрова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: nursingdep@mail.ru.

Natalia G. Petrova*

Pavlov University, Russia, Saint Petersburg

ROAD TRAFFIC INJURIES: PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL ASPECTS

Received 26.10.2022; accepted 19.05.2023

Summary

Introduction. Despite the positive trend in recent years, the incidence of road traffic injuries and deaths from it remains high, significantly higher than in developed countries. The economic significance of the problem is determined by the high level of disability among

the victims, and by the fact that a significant part of them are people of working age. The following factors contribute to the occurrence and certain outcomes of road accidents: people (behavior, health, psychological state of road users); vehicle condition; environment (road infrastructure); the state of organization of medical care for victims (including the possibility and readiness of participants and witnesses of road accidents to provide first aid).

The **objective** was to analyze the level of driving culture and the readiness of drivers to provide first aid based on the results of self-assessment.

Methods and materials. The main research method was a sociological survey, which was conducted on the basis of the Google Forms survey administration program. The survey was conducted among the population of St. Petersburg and the Leningrad region. The questionnaire developed for the study included 29 questions. All questionnaires were encrypted and processed using the Excel and Statistica 10 statistical applications.

Results. Assessing their level of knowledge of the rules of the road, most of the respondents considered it as average (45.3 %) and above average (34.0 %). Only 7.5 % considered it as high. Every third (34.2 %) respondent was a participant in an road accident (including 4.9 % — road accidents with victims). 45.3 % of respondents assessed the level of driving culture as average; 39.6 % — rather low; and only 5.7 % — as rather high. The majority (83.0 %) of drivers always used seat belts. Among drivers with children, 11.8 % did not have special child restraints. 10.4 % of respondents did not have a first aid kit in their car. The readiness of drivers to provide first aid was low. Only 26.9 % of the respondents confidently answered that they could provide first aid for the victims.

Conclusions. The problem of preventing road accidents and reducing mortality from them can only be solved using a systematic approach, including optimization of traffic organization, improvement of road infrastructure, condition of vehicles, improvement of the organization of medical care for victims, etc. However, the central place should be given to cultivating the culture of all road users, psychological readiness to comply with traffic rules, providing first aid.

Keywords: road accidents, first aid, driving culture

For citation: Petrova N. G. Road traffic injuries: psychological and social aspects. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(1):71–77. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-71-77.

* **Corresponding author:** Natalia G. Petrova, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: nursingdep@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии со Стратегией безопасности дорожного движения в Российской Федерации на 2018 – 2024 гг. [1] безопасность дорожного движения является важной государственной задачей, так как она направлена на сохранение жизни и здоровья граждан страны, обеспечении качества их жизни. Дорожно-транспортные происшествия (ДТП) наносят экономике России и обществу значительный социальный, материальный и демографический ущерб. Только за период 2007 – 2016 гг. в Российской Федерации в результате ДТП погибли 271 тыс. человек, 2,5 млн человек были ранены, пострадали 227 тыс. детей в возрасте до 16 лет, из них 9 тыс. получили травмы, несовместимые с жизнью. Важно отметить, что треть погибших — это люди наиболее активного трудоспособного возраста (26 – 40 лет). Около 20 % пострадавших становятся инвалидами. Ежегодные экономические потери страны от ДТП составляют около 2 % валового внутреннего продукта. Ежегодно на дорогах России около 250 тыс. человек получают травмы, в том числе 60 % — тяжелые. Уровень травматизма детей составляет в среднем 116 – 118 (на 1000 детей соответствующего возраста [2]. По числу случаев инвалидизации в следствие ДТП РФ занимает ведущее место в Европе [3]. Среди стран Европы и Северной Америки Россия занимает 1 место по количеству ДТП со смертельным исходом на 100 тыс. населения [4].

Возникновению и тем или иным исходам ДТП могут способствовать следующие факторы: люди (поведение, уровень здоровья, психологическое состояние участников дорожного движения); состояние транспортного средства; окружающая среда (инфраструктура дорог); состояние орга-

низации медицинской помощи пострадавшим (включая первую помощь, владеть основами которой обязаны все участники дорожного движения, поскольку смерть потерпевших в большинстве случаев происходит либо на месте происшествия, либо во время транспортировки) [5]. В связи с последним важно подчеркнуть, что лишь 20 % летальных исходов связаны с несовместимыми с жизнью травмами, остальные являются потенциально предотвратимыми [6]. Все указанные причины и возможные механизмы воздействия на них предусмотрены в национальных концепциях многих стран мира [7 – 9] и направлены на реализацию стратегии «нулевой смертности». Учтены они и в приводившейся выше национальной стратегии безопасности дорожного движения. Особо следует подчеркнуть следующие ее задачи: изменение поведения участников дорожного движения с целью безусловного соблюдения норм и правил дорожного движения (что невозможно без глубокой психологической убежденности в необходимости этого) и развитие системы оказания помощи и спасения пострадавших в результате дорожно-транспортных происшествий (значимую роль при этом играют они сами — их готовность, в том числе психологическая, к оказанию первой помощи). Субъективный фактор (в виде различного рода мотивированности и к соблюдению правил, и к возможности участвовать в оказании первой помощи пострадавшим) является наименее изученным и потому хуже всего регулируемым.

Цель исследования — проанализировать уровень культуры вождения и готовность водителей к оказанию первой помощи по результатам самооценки.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Основным методом настоящего исследования являлся социологический опрос, который проводился на базе программы для администрирования опросов Google Forms. Анкетирование проводилось среди населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области. При проведении анкетирования учитывались 2 основных требования: анонимность (что позволяет надеяться на искренность респондентов) и рандомность (отбора респондентов по каким-либо признакам не проводилось, т. е. выборка была совершенно случайной). В исследовании приняли участие 153 респондента в возрасте от 18 до 65 лет. Наибольшую долю (50,9 %) составили респонденты в возрасте 35 – 44 года; 37,9 % – респонденты 18 – 34 лет; 11,1 % – старше 45 лет (в том числе 1,9 % – старше 60 лет). Интересно отметить, что доля мужчин моложе 35 лет более чем втрое превышала долю женщин (66,7 % и 19,5 % соответственно). В изученной группе большую долю (39,0 %) составили водители с продолжительностью водительского стажа более 10 лет, у 19,5 % продолжительность стажа составляет от 5 до 10 лет, по 17,1 % – у водителей со стажем от 3 до 5 лет и от 1 года до 3 лет. То есть большинство опрошенных являлись достаточно опытными водителями. Доля водителей со стажем вождения более 10 лет среди мужчин была вдвое ниже (20,0 %), чем среди женщин (45,2 %).

Разработанная для исследования анкета включала 29 вопросов, касающихся соблюдения правил дорожного движения среди респондентов, использования пассивных средств безопасности, таких как ремни безопасности и специальные удерживающие системы. Также респондентам было предложено выделить наиболее опасные виды правонарушений, оценить действующую систему административных наказаний и предложить мероприятия, которые, на их взгляд, могли бы снизить частоту возникновения дорожно-транспортных происшествий. Помимо этого, в анкетировании представлен блок вопросов, касающихся оказания первой помощи пострадавшим в ДТП.

Все анкеты были зашифрованы и обработаны с использованием прикладных статистических программ Excel и Statistica 10. Были рассчитаны экстенсивные показатели (как отношение части изучаемого явления к явлению в целом, выраженное в процентах), их ошибки, оценена достоверность различий полученных показателей с помощью точного критерия Фишера (F) со степенью надежности >95,5 %.

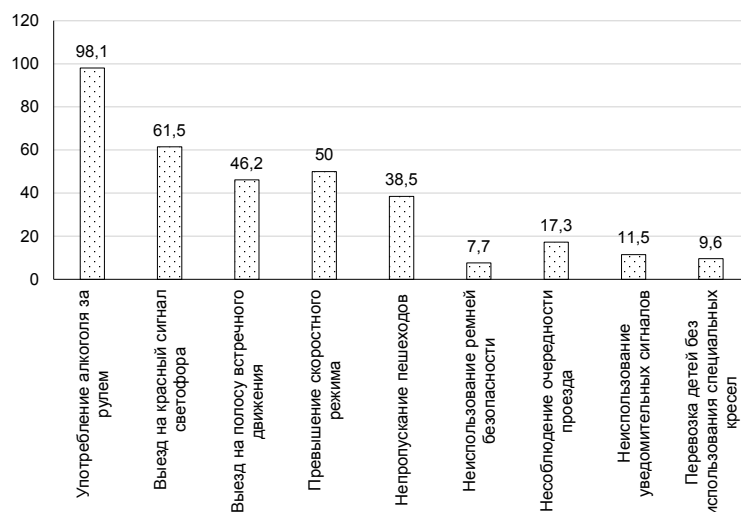
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Соблюдение или несоблюдение правил дорожного движения (ПДД) зависит, во-первых, от уровня этих знаний и, во-вторых, от психологической

готовности участников движения к их соблюдению (что определяется и уровнем общей, в том числе правовой культуры, и личностными особенностями — стиль поведения, готовность к риску, отношение к окружающим и собственная самооценка, уровень внимательности и сосредоточенности, степень ответственности и др.). Оценивая свой уровень знания правил дорожного движения, большая часть респондентов считала его средним ($45,3 \pm 2,3$ %) и выше среднего ($34,0 \pm 1,8$ %). Лишь $7,5 \pm 1,2$ % полагали его высоким (13,2 % затруднились в ответе на вопрос). Существенно выше были самооценки мужчин. Так, доля считавших высоким уровень своих знаний среди них оказалась в 10 раз выше, чем среди женщин (25,0 % и 2,4 % соответственно, $F = 0,035$). Только среди женщин были затруднившиеся в ответе на данный вопрос. Отличалась структура оценок также среди лиц разного возраста и водителей с разным стажем вождения. В частности, «высокие» оценки были только среди водителей до 25 лет ($8,3 \pm 1,6$ %) и 35 – 44 лет ($11,1 \pm 0,9$ %); со стажем 3 – 5 лет ($14,3 \pm 3,1$ %) и свыше 10 лет ($18,7 \pm 2,8$ %).

В определенной степени о психологических особенностях водителей можно судить по кратности случившихся с ними происшествий. Важно отметить, что каждый третий ($34,2 \pm 3,6$ %) респондент был участником ДТП (в том числе $4,9 \pm 0,8$ % — ДТП с пострадавшими). В ДТП с пострадавшими участвовали только водители со стажем 3 – 5 лет ($28,6 \pm 3,9$ % из них). Штрафы за нарушение правил дорожного движения за последние 5 лет получали $56,1 \pm 4,0$ % опрошенных, в том числе 7,3 % — более 5 штрафов (только водители со стажем более 10 лет). Это указывает на недостаточную культуру вождения, в том числе степень осознания ответственности и последствий нарушения ПДД. Причем сами респонденты признают ее таковой. $45,3 \pm 4,5$ % опрошенных оценивают уровень данной культуры как средний; $39,6 \pm 2,5$ % — как скорее низкий; и только $5,7 \pm 1,1$ % — как скорее высокий (таковое мнение отсутствовало среди респондентов старше 35 лет). Почти каждый десятый ($9,4 \pm 2,1$ %) не смог определиться в своей оценке. Оптимизм в оценках снижается с увеличением водительского стажа. Так, оценка культуры вождения как «скорее высокой» присутствовала только среди водителей со стажем до 3 лет, а доля оценки «скорее низкая» была максимальной ($50,0 \pm 0,6$ %) среди водителей со стажем более 10 лет.

Одним из критериев данной культуры и важным средством профилактики серьезных повреждений в случае ДТП является использование ремней безопасности. Опрос показал, что большинство ($83,0 \pm 0,4$ %) водителей всегда использует ремни безопасности, $9,4 \pm 1,5$ % — крайне редко и $7,6 \pm 1,5$ % — от случая к случаю. Во всех случаях используют ремни безопасности водители старше 45 лет (в возрасте до 35 лет доля таких водителей



Процент респондентов, выделивших наиболее опасные виды нарушений правил дорожного движения
Percentage of respondents who identified the most dangerous types of traffic violations

составила 75,0 %, в возрасте 35–44 лет — 85,2 %). Среди водителей, имеющих детей, у $11,8 \pm 1,7$ % отсутствовали специальные удерживающие устройства для перевозки детей. Хотя большинство ($96,2 \pm 0,6$ %) опрошенных считало, что удерживающие системы для детей действительно могут спасти жизнь и уменьшить тяжесть последствий при ДТП, 39,2 % из них приходилось перевозить детей без использования автокресла. То есть, несмотря на то, что люди понимают важность использования средств безопасности, они в силу различных причин пренебрегают ими.

Культура вождения является частью общей культуры. Поэтому среди прочих мы задали вопрос о том, соблюдают ли водители правила дорожного движения, когда являются пешеходами. Удельный вес ответивших, что всегда соблюдают их, оказался достаточно высок ($67,9 \pm 2,9$ %). Однако в разных возрастных группах он достаточно существенно (F — в пределах 0,015–0,029) отличался, колеблясь от $56,3 \pm 2,4$ % в возрасте моложе 25 лет до $98,6 \pm 3,2$ % в возрасте старше 60 лет.

На вопрос о возможных причинах и факторах, способствующих возникновению ДТП, ответы респондентов распределились следующим образом. $34,6 \pm 4,4$ % указали на недостатки в организации дорожного движения; по $23,1 \pm 2,4$ % — на низкую культуру водителей и пешеходов; $3,8 \pm 1,8$ % считали значимыми все эти факторы ($15,4$ % затруднились с ответом). То есть, по мнению самих водителей в каждом четвертом случае ДТП имеет значение личностный фактор.

На вопрос о том, какие нарушения правил дорожного движения являются наиболее опасными в плане ДТП, респонденты ответили следующим образом (рисунок). На первом месте — вождение в нетрезвом виде (его подчеркнули $98,1 \pm 4,0$ % опрошенных). Далее следовали: выезд на крас-

ный сигнал светофора ($61,5 \pm 3,3$ %) и превышение скоростного режима ($50 \pm 0,9$ %). Менее половины ($46,2 \pm 1,1$ %) выделили выезд на полосу встречного движения в местах, где это запрещено, хотя именно это нарушение, по данным ГИБДД, чаще всего приводит к летальным исходам. Только $9,6 \pm 2,2$ % опрошенных считают, что перевозка детей без специальных удерживающих устройств является опасным нарушением, хотя это является важным фактором профилактики детской смертности и травматизма в ДТП, такая же ситуация с использованием ремней безопасности — только $7,7 \pm 0,7$ % респондентов посчитали именно этот фактор опасным нарушением ПДД.

Нам представлялось важным узнать, в какой степени в представлении водителей соотносятся их внутренняя убежденность и государственные меры воздействия на нарушителей ПДД. Нельзя не отметить что большинство опрошенных ($65,4 \pm 4,9$ %) считает, что действующая система административных наказаний за нарушение правил дорожного движения является неэффективной и не справляется со своей задачей. $19,2 \pm 2,2$ % опрошенных считают, что действующая система административных наказаний дисциплинирует участников дорожного движения. Остальные указали, что данная система не способствует дисциплинированию водителей, так как они чувствуют свою безнаказанность, либо что при существующей организации движения управлять автотранспортом без нарушений невозможно.

Респондентам было предложено указать, что, по их мнению, необходимо для снижения частоты ДТП. Спектр высказанных предложений оказался достаточно широк. Было предложено: ужесточение штрафов ($33,3 \pm 3,4$ %), улучшение дорожно-транспортной инфраструктуры ($24,2 \pm 1,2$ %). По $12,1$ % набрали следующие варианты ответов: введение

уголовной ответственности в зависимости от тяжести последствий; усиление автоматизированного контроля соблюдения ПДД; улучшение качества обучения молодых водителей в автошколах. Помимо этого, некоторыми респондентами было предложено усложнить экзамены на получение водительского удостоверения и ужесточить требования к прохождению медицинской комиссии, лишать лицензий автошколы, выпускники которых чаще других становятся виновными в возникновении ДТП, при нарушении ПДД на определенный срок конфисковать ТС на штрафстоянку и др. То есть в сознании водителей до настоящего времени доминирующей парадигмой является административное регулирование. Никто из опрошенных водителей не указал на личностные аспекты, связанные с безопасностью движения.

Как отмечалось выше, важнейшим фактором, снижающим вероятность летального исхода при ДТП, является своевременное и правильное оказание первой медицинской помощи. Большинство респондентов ($61,5 \pm 5,0$ %), ставших свидетелями ДТП, указывают, что чаще всего пострадавшим оказывали первую помощь водители и пассажиры попутных ТС (что доказывает важность владения ими соответствующими приемами). $7,7 \pm 1,8$ % указали, что помощь пострадавшим оказывали медицинские работники. В $3,8 \pm 0,4$ % указывалось, что помощь оказывали сотрудники экстренных служб ($26,9$ % опрошенных затруднились ответить на данный вопрос).

Немаловажным обстоятельством, затрудняющим оказание первой помощи на месте происшествия, является следующее. Несмотря на существующие требования, у $10,4 \pm 1,4$ % опрошенных в автомобиле нет аптечки; у $43,7 \pm 4,2$ % есть аптечка в требуемой комплектации; а у $45,8 \pm 3,9$ % — аптечка, укомплектованная помимо стандартного набора всем необходимым на их взгляд (что именно входит в такие аптечки и рациональность их комплектации находятся под вопросом). Вызывает определенное недоумение и тот факт, что $11,5 \pm 2,5$ % опрошенных не знают телефон для вызова экстренных служб.

Невысока и реальная готовность водителей к оказанию первой помощи. Только $26,9 \pm 3,5$ % опрошенных уверенно ответили, что смогли бы оказать помощь пострадавшим, почти половина ($46,2 \pm 6,1$ %) выбрала вариант «затрудняюсь ответить», что свидетельствует о неуверенности респондентов в своих навыках и знаниях и, скорее всего, при необходимости они не смогут взять на себя ответственность за оказание первой помощи. Четверть ($26,9 \pm 1,9$ %) респондентов ответили, что не смогли бы оказать первую помощь пострадавшим. Структура ответов на данный вопрос практически не отличалась среди мужчин и женщин. В то же время имелись различия среди лиц разного возраста. Не считали себя готовыми к оказа-

нию первой помощи $37,5$ % респондентов моложе 25 лет; $23,2$ % — 25–34 лет; $9,8$ % — 35–60 лет и все опрошенные старшей возрастной группы. Доля проявивших такую готовность снижается с $66,7$ % у водителей со стажем до 1 года (которые только недавно в рамках обучения прошли соответствующую подготовку) до $12,5$ % у водителей со стажем вождения более 10 лет. Уровень данной готовности определяется 2 основными факторами: степенью профессиональной подготовки и моральной готовностью. Если второй достаточно трудно оценить и изменить, то первый является в принципе регулируемым. При этом, как показал опрос, данный компонент пока находится на невысоком уровне. $34,0 \pm 3,9$ % респондентов оценили уровень подготовки к оказанию первой помощи как плохой, а $11,3 \pm 2,3$ % — даже как очень плохой. Хорошим его считали $5,6 \pm 0,9$ % респондентов; удовлетворительным — $35,9 \pm 4,4$ % ($13,2$ % затруднились в своих оценках).

Проблема дорожно-транспортного травматизма продолжает сохранять свою медико-социальную актуальность. Несмотря на положительные тенденции заболеваемости и смертности от данной причины, уровень этих показателей в России значительно выше, чем в других развитых странах. Реализация задачи «нулевой смертности», определенной в ряде программных нормативных документов, возможна при наличии системного подхода, подразумевающего воздействие на целый ряд факторов и обстоятельств. Важнейшим из них является «человеческий» фактор, включающий уровень грамотности и культуры водителей (общеправовой, медицинской, водительской), их готовность к оказанию первой помощи пострадавшим, которую, как показало наше исследование и работы других авторов [10], нельзя признать высокой. Среди части опрошенных нами водителей имеет место не очень высокий уровень знания правил дорожного движения, существует тенденция к пренебрежению ими (судя по наличию штрафов и признанию в отсутствии использования пассивных средств безопасности, в том числе при перевозке детей). При понимании важности в профилактике ДТП мер организационно-правового характера крайне необходимым и не до конца осозанным является повышение культуры участников дорожного движения, их психологической готовности к управлению средством, представляющим опасность для самих себя и окружающих. Важнейшим фактором, снижающим риск смертельного исхода при возникновении ДТП, является правильно и своевременно оказанная первая помощь, которая чаще всего оказывается случайными свидетелями (в том числе водителями). Исследование показало, что большинство опрошенных не были готовы оказать необходимую помощь пострадавшим не только в силу субъективных (морально-психологических) особенностей, но и вследствие отсутствия

необходимых навыков. Все перечисленные выше позиции (мнения) несколько отличаются среди мужчин и женщин, лиц разного возраста, с разным стажем вождения. В частности, обращает на себя внимание резкое снижение готовности к оказанию первой помощи водителями с увеличением их водительского стажа. Это вполне объяснимо, т. к. любые знания и навыки в той или иной степени утрачиваются при отсутствии необходимости их использования. Поэтому, возможно, целесообразно было бы ввести процедуру повторной отработки данных навыков с их контролем при повторном получении прав (и обязательно — в случае лишения прав).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание правил дорожного движения, культура вождения, психологическая настроенность водителей не являются достаточными для обеспечения безопасности движения. В частности, культуру вождения 39,6 % опрошенных оценили как «скорее низкую» (причем показатель увеличивается с увеличением стажа вождения). 23,1 % респондентов считали именно данный фактор основной причиной ДТП. Невысок уровень знаний и готовность водителей к оказанию первой помощи. У 10,4 % опрошенных отсутствует аптечка первой помощи. Лишь 26,9 % указали на свою возможность оказать первую помощь (причем с возрастом доля таких водителей сокращается). 34,0 % респондентов оценили уровень подготовки к оказанию первой помощи как плохой, а 11,3 % — даже как очень плохой. Поэтому, на наш взгляд, целесообразно было бы включить в программы подготовки водителей занятия по оценке психологического статуса и психологической подготовке водителей и ввести обязательное психологическое тестирование для водителей, лишенных прав и претендующих на их восстановление.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия безопасности дорожного движения в Российской Федерации на 2018–2024 годы. Постановление Правительства РФ от 08.01.2018 г. – № 1-Р. URL: <https://zela.mos.ru/presscenter/news/detail/7117632.html> (дата обращения: 22.05.23).
2. Синявская Н. В., Шестаков В. И. Анализ факторов дорожно-транспортного травматизма и смертности // Пожарная и техносферная безопасность: проблемы и пути совершенствования. – 2019. – № 1(2). – С. 256–260.
3. Клачкова А. В., Семенова Е. Д. Анализ статистики ДТП в Российской Федерации // Инновационная наука. – 2020. – № 12. – С. 26–28.
4. Кравченко П. А., Жанказиев С. В., Олещенко Е. М. Концепция обеспечения нулевой смертности на дорогах России как механизм борьбы с причинами дорожно-транспортных происшествий // Транспорт Российской Федерации. Журнал о науке, практике, экономике. – 2019. – № 4 (83). – С. 3–7.
5. Дементьев И. М., Гуров А. Н., Катунцева Н. А. Оптимизация работы травматологических центров по оказанию медицинской помощи пациентам, пострадавшим в ДТП, на основе независимой оценки качества оказания услуг // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. – 2017. – № 4. – С. 39–44.
6. Соловьева К. С., Залетина А. В. Травматизм детского населения Санкт-Петербурга // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2017. – № 3. – С. 43–49.
7. Bhalla K., Mohan D., O'Neill B. How much would low- and middle-income countries benefit from addressing the key risk factors of road traffic injuries? // International Journal of Injury Control and Safety Promotion. – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 83–90. Doi: 10.1080/17457300.2019.1708411.
8. Moore L. Champion H., O'Reilly G. et al. Impact of trauma system structure on injury outcomes: a systematic review protocol // International Injury Care Improvement Initiative. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 12. Doi: 10.1186/s13643-017-0408-8.
9. Passmore J., Yon Y., Mikkelsen B. Progress in reducing road-traffic injuries in the WHO European region // Lancet Public Health. – 2019. – Vol. 4, № 6. – P. 272–273. Doi: 10.1016/S2468-2667(19)30074-X.
10. Фадеев В. Специфика культуры водителей в контексте проблемы безопасности дорожного движения // Вопросы студенческой науки. – 2019. – № 5 (33). – С. 464–469.

REFERENCES

1. Road safety strategy in the Russian Federation for 2018–2024. Decree of the Government of the Russian Federation of 08.01.2018 No. 1-R. Available at: <https://zela.mos.ru/presscenter/news/detail/7117632.html> (accessed: 22.05.23). (In Russ.).
2. Sinyavskaya N. V., Shestakov V. I. Analysis of the factors of road traffic injuries and deaths // Fire and Technosphere Safety: Problems and Ways to Improve. 2019;1(2):256–260. (In Russ.).
3. Klachkova A. V., Semyonova E. D. Analysis of traffic accident statistics in the Russian Federation // Innovative science. 2020;12:26–28. (In Russ.).
4. Kravchenko P. A., Zhankaziev S. V., Oleshchenko E. M. The concept of ensuring zero mortality on the roads of Russia as a mechanism to combat the causes of road accidents // Transport of the Russian Federation. Journal of Science, Practice, Economics. 2019;4(83):3–7. (In Russ.).
5. Dementiev I. M., Gurov A. N., Katuntseva N. A. Optimization of the work of trauma centers for the provision of

medical care to patients injured in road accidents, based on an independent assessment of the quality of services // Bulletin of the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health. 2017;4:39–44. (In Russ.).

6. Solovieva K. S., Zaletina A. V. Traumatism of the child population of St. Petersburg // Pediatric Orthopedics, Traumatology and Reconstructive Surgery. 2017;3:43–49. (In Russ.).

7. Bhalla K., Mohan D., O'Neill B. How much would low- and middle-income countries benefit from addressing the key risk factors of road traffic injuries? // International Journal of Injury Control and Safety Promotion. 2020;27(1):83–90. Doi: 10.1080/17457300.2019.1708411.

8. Moore L. Champion H., O'Reilly G. et al. Impact of trauma system structure on injury outcomes: a systematic review protocol // International Injury Care Improvement Initiative. 2017; 6(1):12. Doi: 10.1186/s13643-017-0408-8.

9. Passmore J., Yon Y., Mikkelsen B. Progress in reducing road-traffic injuries in the WHO European region // Lancet Public Health. 2019;4(6):272–273. Doi: 10.1016/S2468-2667(19)30074-X.

10. Fadeev V. The specificity of the culture of drivers in the context of the problem of road safety // Student Science Matters. 2019;5(33):464–469. (In Russ.).

Информация об авторе

Петрова Наталия Гурьевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедры сестринского дела, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2192-7302.

Information about author

Petrova Natalia G., Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Nursing, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2192-7302.



Наблюдения из практики / Observation from practice

© СС 0 Коллектив авторов, 2023
УДК [578.834.1-06 : 616.831] : 575.113
DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-78-85

З. Ш. Джалилова^{1*}, Е. А. Гаврилова¹, А. А. Яковлев^{1, 2}, А. Г. Смочилин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ CADASIL-СИНДРОМА У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Поступила в редакцию 09.05.2022 г.; принята к печати 19.05.2023 г.

Резюме

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL — cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) является наиболее распространенной формой наследственной церебральной ангиопатии и характеризуется повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, мигренью с аурой и когнитивными нарушениями. В статье представлен клинический случай пациентки с впервые установленным CADASIL-синдромом, поступившей в клинику для курса реабилитационного лечения через 3 месяца после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, обусловленного сочетанием врожденной и инфекционно-обусловленной ангиопатии. Сочетание CADASIL-синдрома и коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, проявилось острым нарушением мозгового кровообращения и возникновением очаговой неврологической симптоматики. На фоне повторных курсов реабилитационного лечения, включающих в себя лечебную физкультуру, механотерапию, физиотерапию и иглорефлексотерапию, наблюдалась положительная динамика в виде частичного регресса неврологической симптоматики.

Ключевые слова: CADASIL, SARS-CoV-2, COVID-19, нарушение мозгового кровообращения, Notch 3

Для цитирования: Джалилова З. Ш., Гаврилова Е. А., Яковлев А. А., Смочилин А. Г. Клинический случай CADASIL-синдрома у пациентки после новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(1):78–85. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-78-85.

* **Автор для связи:** Зейва Шахьядин Джалилова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: dzhilova.zeyva@yandex.ru.

Zeyva Sh. Dzhililova^{1*}, Evgeniia A. Gavriloa¹, Aleksei A. Yakovlev^{1, 2}, Andrei G. Smochilin¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

A CLINICAL CASE OF CADASIL SYNDROME IN A PATIENT AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Received 09.05.2022; accepted 19.05.2023

Summary

CADASIL-cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy is the most common form of hereditary cerebral angiopathy and is characterized by recurrent subcortical ischemic strokes, migraine with aura, and cognitive impairment. The article presents clinical case of the female patient with newly diagnosed CADASIL syndrome, who was admitted to the clinic for a course of rehabilitation treatment three months after the onset of an acute cerebrovascular accident caused by a combination of congenital and infectious angiopathy. The combination of CADASIL syndrome and coronavirus infection COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 manifested by an acute cerebrovascular accident and the occurrence of focal neurological signs. There was a positive trend in the form of a partial regression of neurological signs against the background of repeated courses of rehabilitation treatment, including physical exercises, mechanotherapy, physiotherapy and acupuncture.

Keywords: CADASIL, SARS-CoV-2, COVID-19, cerebrovascular accident, Notch 3

For citation: Dzhililova Z. Sh., Gavriloa E. A., Yakovlev A. A., Smochilin A. G. A clinical case of CADASIL syndrome in a patient after a new coronavirus infection COVID-19. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(1):78–85. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-78-85.

* **Corresponding author:** Zeyva Sh. Dzhililova, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dzhililova.zeyva@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL — cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) — это редкое генетически детерминированное заболевание мелких сосудов головного мозга с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, мигренью с аурой, субкортикальной деменцией, аффективными нарушениями в виде депрессии и тревоги [1]. Распространенность данного заболевания значительно варьирует в разных популяциях, составляя в среднем 2–5 случаев на 100 тыс. взрослых [2]. Средний возраст манифестации заболевания составляет 35–40 лет [3].

В основе данного заболевания лежит генетический дефект, который представлен мутациями в гене NOTCH3, локализованном на хромосоме 19q12. Мутации в этом гене приводят к изменению числа цистеиновых остатков в одном из 34 EGF-подобных повторов экстрацеллюлярного домена трансмембранного белка NOTCH3 [4]. В ряде исследований продемонстрирована корреляция между фенотипической гетерогенностью и тем, в каком из 34 повторов локализована вариация числа цистеиновых остатков. Так, было выявлено, что наличие у пациента вариации в EGF-подобных повторах с 1 по 6 связано с более ранним инсультом и низкой выживаемостью по сравнению со случаями наличия вариаций в остальных EGF-подобных повторах вплоть до бессимптомного течения [5].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, впервые была зарегистрирована в конце 2019 г. в Китае и уже в марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии COVID-19. С тех пор данная инфекция получила большую распространенность, и на март 2022 г. зарегистрировано более 468 млн случаев во всем мире [6]. Хотя клинически COVID-19 в большинстве случаев проявляется симптомами острой респираторной вирусной инфекции, не вызывает сомнений, что SARS-CoV-2 является нейротропным вирусом, который может вызывать различные неврологические осложнения. Так, с первых дней пандемии отмечались такие неврологические проявления, связанные с COVID-19, как нарушения вкуса (38,5 %) и обоняния (35,8 %), головная боль (14,7 %), спутанность сознания (9,6 %) и головокружение (8,77 %), острый ишемический инсульт (2,6 %), эпилепсия и судороги (0,9 %), менингоэнцефалит, синдром Гийена — Барре, синдром Миллера — Фишера, острый миелит и синдром задней обратимой энцефалопатии [7].

В данной статье описан редкий клинический случай церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдромом) у

пациентки с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, перенесшей COVID-19 тяжелого течения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка М., 42 лет, госпитализирована в неврологическое отделение № 2 клиники научно-исследовательского института неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ в связи с перенесенным ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии (ЛСМА) неуточненного генеза. При поступлении предъявляла жалобы на слабость в нижних конечностях, преимущественно в правой ноге, невозможность ходить без опоры.

Анамнез заболевания. Со слов, считает себя больной с 27.12.2020 г., когда стала отмечать затруднение дыхания в ночное время. Утром 29.12.2020 г. остро развились речевые нарушения, слабость в правых конечностях. Бригадой скорой медицинской помощи (СМП) была доставлена в приемное отделение, где была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга от 30.12.2020 г.: оболочечные и внутримозговые гематомы не определялись. Костно-травматических повреждений черепа не выявлено. Выраженное пара- и перивентрикулярное снижение плотности белого вещества головного мозга. Кистозно-атрофические изменения в правой лобной доле.

Диагноз «новая коронавирусная инфекция COVID-19» был поставлен по результатам КТ органов грудной клетки от 30.12.2020 г. — картина двусторонних инфильтративных изменений (КТ-4), признаки правостороннего пневмоторакса со смещением средостения влево, в связи с чем было выполнено дренирование правой плевральной полости по Бюлау. По результатам КТ органов грудной клетки от 25.01.2021 г. (картина инфильтративных изменений в левом легком. Двусторонний гидроторакс больше справа) была проведена пункция правой плевральной полости, получено 150 мл серозного экссудата. На КТ органов грудной клетки от 31.01.2021 г. наблюдалась положительная динамика по сравнению с данными от 25.01.2021 г. На КТ органов грудной клетки от 05.02.2021 г. наблюдалась картина, наиболее характерная для вирусной специфической пневмонии в стадии разрешения. Степень поражения легочной ткани 1–2.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брахиоцефальных артерий (БЦА) от 08.01.2021 г.: без гемодинамических стенозов. Эхокардиография от 08.01.2021 г.: патологических изменений не выявлено. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от 22.01.2021 г.: картина наиболее характерна для артериопатии/васкулита (CADASIL?). Мультифокальные ОНМК в бассейнах обеих СМА и передней мозговой артерии (ПМА). Отмечается выраженное снижение сигнала по периферическим артериям головного мозга.

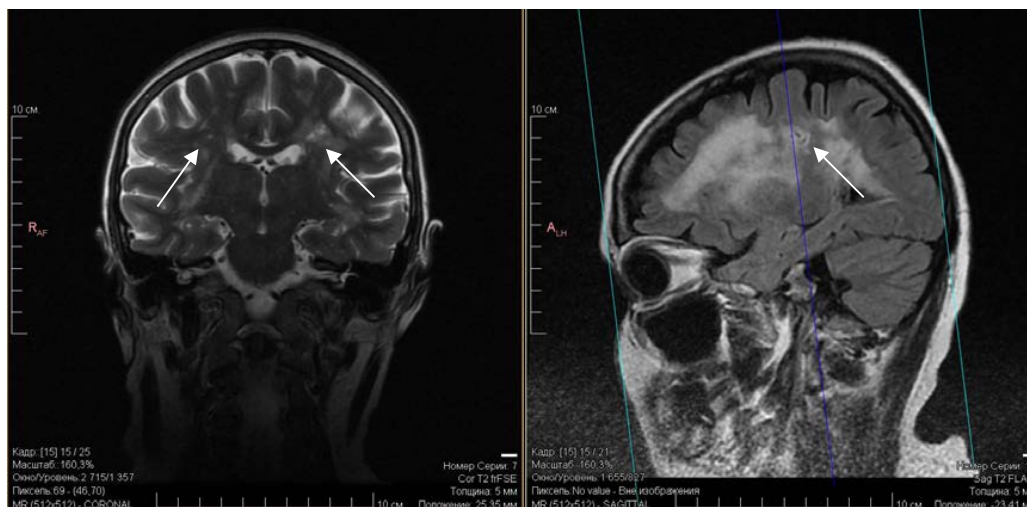


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки М., T2-ВИ, корональная и сагиттальная проекции. МР-картина диффузно-очагового поражения белого вещества обоих полушарий по типу лейкоэнцефалопатии. В субкортикальных отделах левой теменной доли прослеживается участок слабогиперинтенсивного МР-сигнала без четких границ d до 1,5 см

Fig. 1. MRI of the brain of the patient M., T2-WI, coronal and sagittal projections. MR image of diffuse focal lesion of the white matter of both hemispheres by the type of leukoencephalopathy. There is the section of the weakly hyperintensive MR signal without clear boundaries d up to 1.5 cm in the subcortical parts of the left parietal lobe

Осмотрена неврологом. Диагноз клинический: цереброваскулярная болезнь. Острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне АСМА от 29.12.20 г. по типу ишемического инсульта (неуточненный подтип) с правосторонним гемипарезом и речевыми нарушениями коркового уровня. Рекомендовано наблюдение невролога, лечебная гимнастика, нейротропная терапия. За время госпитализации на фоне получаемой терапии (антибиотикотерапии, инфузионной, муколитической, симптоматической, дезагрегантной, кардиотропной) отмечалась положительная динамика клинических и лабораторных показателей. Выписана с диагнозом: новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован, тяжелое течение. Ишемический инсульт в левом и правом каротидных бассейнах от 29.12.2020 г. неуточненного генеза. Гипертоническая болезнь III ст., артериальная гипертензия 2 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Осложнение: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Дыхательная недостаточность 2. Пневмоторакс справа. Дренажирование правой плевральной полости от 29.12.20 г. Правосторонний гидроторакс.

24.02.2021 г. госпитализирована в неврологическое отделение № 2 клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» в связи с сохранением жалоб на слабость в правых конечностях, преимущественно в правой ноге, шаткость и неуверенность при ходьбе. Семейный анамнез не отягощен (наличие в семейном анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения и мигрени отрицает), наличие в анамнезе эпизодов головной боли отрицает. Неврологический статус на момент поступления представлен двусторонней

пирамидной симптоматикой, правосторонним гемипарезом до 4б проксимально и 3б дистально, смешанной статико-локомоторной и динамической атаксией (Рэнкин 3, Бартел 75, Ривермид 6).

На МРТ головного мозга, выполненного 05.03.2021 г., наблюдалась картина диффузно-очагового поражения белого вещества обоих полушарий по типу лейкоэнцефалопатии: в белом веществе обоих полушарий паравентрикулярно и субкортикально в лобных, теменных и затылочных долях, а также в базальных ядрах выявляются обширные зоны поражения белого вещества, представляющие собой множественные разнокалиберные очаги сливного характера (гиперинтенсивного МР-сигнала на T2 ВИ и FLAIR с мелкокистозными включениями). На диффузионно-взвешенных изображениях в субкортикальных отделах левой теменной доли прослеживается участок слабогиперинтенсивного МР-сигнала без четких границ диаметром (d) до 1,5 см. МР-картина магистральных сосудов головного мозга без патологии, диффузное снижение периферического кровотока (рис. 1, 2).

Лабораторные результаты: в общем анализе крови была выявлена абсолютная эозинофилия — $0,601 \cdot 10^9/\text{л}$, абсолютный моноцитоз — $0,67 \cdot 10^9/\text{л}$, общий анализ мочи — без особенностей. В биохимическом анализе крови было выявлено незначительное снижение уровня белка до 64 г/л , повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) — $42,0 \text{ Е/л}$, аспартатаминотрансферазы (АСТ) — $41,0 \text{ Е/л}$, общего холестерина — $5,30 \text{ ммоль/л}$. Остальные биохимические показатели без особенностей.

Проводилась дифференциальная диагностика между CADASIL-синдромом и демиелинизирующим

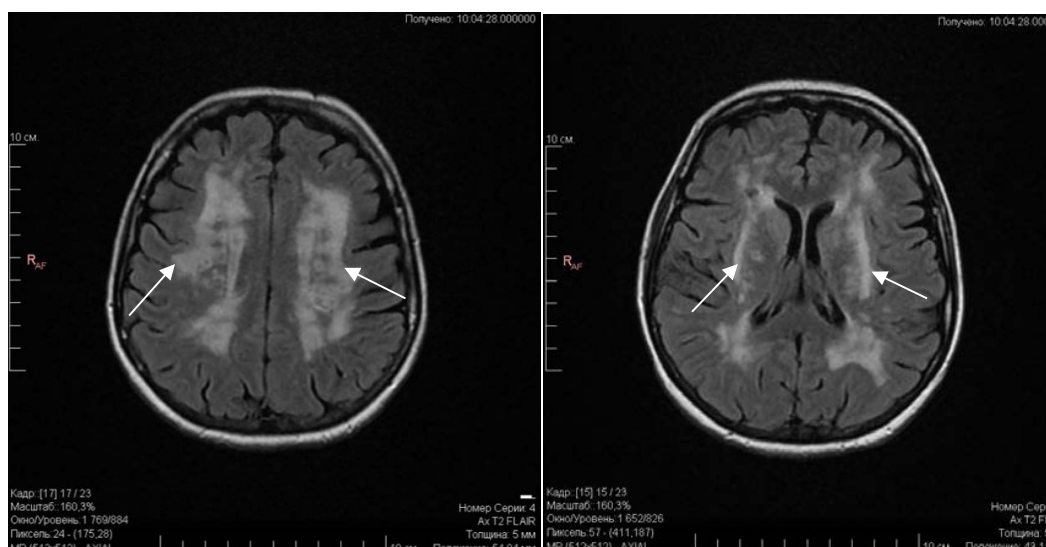


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки М., T2-ВИ, аксиальные проекции. МР-картина диффузно-очагового поражения белого вещества обоих полушарий по типу лейкоэнцефалопатии
Fig. 2. MRI of the brain of patient the M., T2-WI, axial projections. MR image of diffuse focal lesion of the white matter of both hemispheres by the type of leukoencephalopathy

заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) – рассеянным склерозом (РС).

При исследовании ликвора все показатели находились в пределах референсных значений, в том числе свободные легкие цепи IgG.

Было проведено молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия мутаций в экзонах 2 – 6 и 11 гене NOTCH3, в результате которого была выявлена гетерозиготная мутация p.R332C в гене NOTCH3.

На момент выписки из стационара пациентке был выставлен диагноз «церебральная ауто-сомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром)».

За время нахождения в стационаре был проведен курс восстановительного лечения, включающего в себя медикаментозную терапию (гипотензивную, сосудистую), усиление дезагрегантной терапии, лечебную физкультуру, механотерапию, физиотерапию и иглорефлексотерапию. Наблюдалась положительная динамика в виде частичного регресса неврологической симптоматики (Рэнкин 1, Бартел 90, Ривермид 12). После выписки из стационара пациентка была взята на динамическое наблюдение.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Церебральная ауто-сомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром) является моногенным наследственным заболеванием мелких сосудов головного мозга, и в настоящее время считается наиболее распространенной генетически детерминированной причиной инсульта и сосудистой деменции у взрослых. Но диагностика данного заболевания зачастую затруднена в связи

с его фенотипической гетерогенностью. При этом клинические проявления могут быть различными даже между членами одной семьи, которые несут идентичную мутацию [8].

Так, наиболее часто клиническая картина представлена транзиторными ишемическими атаками и ишемическими инсультами (85 %), которые представляют собой классический лакунарный синдром, сопровождающийся развитием нарушений походки, недержанием мочи, псевдобульбарным синдромом и когнитивными нарушениями вплоть до сосудистой деменции. Мигрень с аурой является одним из наиболее ранних симптомов CADASIL-синдрома и встречается в 75 % случаев со средним возрастом начала около 30 лет. Редкими проявлениями заболевания являются судорожный синдром (10 % пациентов) и психические расстройства, которые описаны у трети пациентов [1, 9]. У нашей пациентки единственным клиническим проявлением CADASIL-синдрома являлся острый ишемический инсульт, возникший в возрасте 42 лет на фоне COVID-19. Кроме того, стоит отметить, что до этого случая никаких неврологических нарушений не наблюдалось.

Хотя CADASIL-синдром проявляется преимущественно ишемическими инсультами, в ряде клинических наблюдений описаны случаи внутримозговых кровоизлияний как одно из проявлений данного заболевания. В настоящее время описано небольшое количество подобных случаев, но патогенез предположительно связан со структурной хрупкостью артериальных стенок [10 – 12].

На сегодняшний день описано более 200 мутаций в гене NOTCH3, содержащем 33 экзона. Дефекты в этом гене представлены преимущественно гетерозиготными миссенс-мутациями во 2 – 24 экзонах с наиболее частым затрагиванием

2–6 экзонов. Мутации, возникающие в этом гене, ведут к увеличению или потере цистеиновых остатков в одном из 34 EGF-подобных повторов внеклеточного домена трансмембранного белка NOTCH3. В результате происходит агрегация внеклеточного домена и отложение гранулярного осmioфильного материала (ГОМ) в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Следствием отложения ГОМ является прогрессирующее нарушение созревания и функционирования миоцитов сосудистой стенки. Дегенерация миоцитов приводит к постепенной, но неуклонной дегенерации мышечного слоя кровеносных сосудов головного мозга с возможным нарушением целостности сосудистой стенки. Со временем апоптоз гладкомышечных клеток приводит к субэндотелиальной фиброзной пролиферации и утолщению артериальной стенки, прогрессирующему стенозу просвета и сосудистой недостаточности, что делает и без того плохо перфузируемые подкорковые области особенно восприимчивыми к инфарктам. Несмотря на то, что указанные изменения наблюдаются не только в церебральных сосудах, но и в артериях внутренних органов (почки, печень, селезенка), а также в скелетных мышцах и коже [2, 13].

В настоящее время золотым стандартом в постановке достоверного диагноза CADASIL со 100 % специфичностью и почти 100 % чувствительностью является молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации в гене Notch 3 на 19 хромосоме [4]. Для постановки диагноза также может применяться электронная микроскопия, которая обнаруживает специфический неамилоидный ГОМ среди дегенерировавших гладкомышечных клеток стенки артериол в биоптате кожи. На сегодняшний день биопсия кожи проводится только в случаях, когда клинические проявления, нейровизуализационные признаки и данные семейного анамнеза с высокой вероятностью указывают на CADASIL-синдром, но мутацию в гене Notch3 с помощью генетического тестирования выявить не удастся. При этом обнаружение ГОМ является патогномичным признаком CADASIL, поэтому его специфичность может считаться 100 %, в то время как его чувствительность может варьировать [13]. В случае с нашей пациенткой было достаточно молекулярно-генетического исследования, выявившего мутацию p.R332C в гене NOTCH3.

Ключевую роль в постановке диагноза и дальнейшем ведении пациентов с CADASIL играет МРТ головного мозга. Основными нейровизуализационными проявлениями CADASIL-синдрома являются перивентрикулярные двусторонние симметричные гиперинтенсивные очаги в белом веществе на T2 и FLAIR с преимущественной локализацией в лобной, теменной и передней височной области, реже в наружной капсуле. Данный нейровизуализационный паттерн является наиболее ранним проявлением заболевания и часто опреде-

ляется еще до появления клинических признаков. Также на МРТ визуализируются множественные лакунарные инсульты в области базальных ядер, ствола мозга и мозжечка и микрокровоизлияния [14]. Количество лакунарных инсультов на МРТ у пациентов с CADASIL является важным прогностическим фактором когнитивных нарушений [15].

В нашем случае было проведено МРТ обследование головного мозга в режимах T1 и T2 в 3 проекциях, на которой были визуализированы суб- и супратенториальные структуры. Наблюдалась МР-картина диффузно-очагового поражения белого вещества обоих полушарий по типу лейкоэнцефалопатии: в белом веществе обоих полушарий паравентрикулярно и субкортикально в лобных, теменных и затылочных долях, а также в базальных ядрах выявляются обширные зоны поражения белого вещества, представляющие собой множественные разнокалиберные очаги сливного характера. На диффузионно-взвешенных изображениях в субкортикальных отделах левой теменной доли прослеживается участок слабогиперинтенсивного МР-сигнала без четких границ d до 1,5 см.

CADASIL следует дифференцировать с другими микроангиопатиями, в первую очередь с болезнью Бинсвангера, аутоиммунными заболеваниями и васкулитами с поражением ЦНС, митохондриальными энцефалопатиями, а также демиелинизирующими заболеваниями, особенно РС. Наибольшие сложности возникают при дифференциальной диагностике CADASIL и РС, так как оба заболевания манифестируют в молодом возрасте и характеризуются полиморфизмом клинических проявлений. Кроме того, диссеминация симптомов во времени и пространстве, характерная для РС, возможна и при CADASIL [16]. Однако, учитывая отсутствие каких-либо предшествующих неврологических симптомов у пациентки и описанную клиническую картину, а также диагноз COVID-19, РС маловероятен. При наличии у пациента множественных инфарктов дифференциальный диагноз также включает кардиоэмболическую причину. В этом случае первоначально предполагалось, что эти множественные инфаркты могут быть вызваны сочетанием гипоксии и гиперкоагуляционного состояния от острой инфекции COVID-19.

Наличие острой инфекции в сочетании с полным отсутствием в семейном анамнезе инсульта, деменции или мигрени, а также отсутствие у пациента предшествующей мигрени с аурой, инсультом, когнитивными нарушениями или психическими заболеваниями является необычной, но не исключает диагноз CADASIL, поскольку были описаны случаи de novo.

Остается неясным, являются ли множественные подкорковые инфаркты проявлением исключительно CADASIL-синдрома, или они все же могут быть связаны или спровоцированы вирусной инфекцией. Связь между инфекцией и инсуль-

том сложна и до конца не изучена. Доказано, что SARS-Cov-2 проникает в эндотелиальные клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), вызывая прямое вирусопосредованное повреждение эндотелия и эндотелиальную дисфункцию, которая потенциально может привести к микро- и макрососудистым осложнениям в головном мозге. Кроме того, было высказано предположение о том, что SARS-Cov-2 индуцирует активацию рецептора ангиотензина типа 1 и вызывает инсульт через свой вазоконстрикторный эффект [17, 18].

В настоящее время возможно лишь симптоматическое лечение CADASIL-синдрома, а также вторичная профилактика ишемических инсультов, включающая в наш случай антигипертензивную и антиагрегантную терапию. Патогенетическое лечение на сегодняшний день недоступно, однако имеются данные о проводимых клинических испытаниях, направленных на разработку новых терапевтических подходов. Наиболее перспективные из них будут рассмотрены ниже [13].

Недавно J. W. Rutten et al. (2016) предложили новую терапевтическую стратегию, основанную на цистеин-корректирующем пропуске экзона. Идея заключалась в трансфекции полученных от пациента гладкомышечных клеток антисмысловыми олигонуклеотидами (АСО), таргетными к специфическим мутантным экзонам NOTCH3. В результате опосредованной РНКазой деградации РНК снижалась экспрессия мутантного белка NOTCH3 и, следовательно, теоретически снижалось отложение агрегатов NOTCH3. Однако необходимы исследования *in vivo* для подтверждения этих многообещающих результатов *in vitro*, в которых невозможно воспроизведение таких признаков CADASIL, как агрегация внеклеточного домена NOTCH3, отложение ГОМ и дегенерация гладкомышечных клеток сосудистой стенки [19].

Подкожное введение фактора стволовых клеток в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором на мышинной модели с CADASIL показало улучшение когнитивных функций, ингибирование апоптоза гладкомышечных клеток стенок сосудов, увеличение плотности кровеносных сосудов головного мозга и стимулирование нейrogenеза. В настоящее время проводятся 2 клинических испытания, проверяющих эффекты введения стволовых клеток костного мозга пациентам с различными неврологическими нарушениями, включая CADASIL [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На момент публикации данной статьи в литературе описано всего 5 клинических случаев генетически подтвержденного CADASIL-синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Клиническая значимость представленного случая заключается в том, чтобы подчеркнуть

и установить связь между CADASIL и COVID-19, а также значимость выявления характера повреждений для постановки диагноза CADASIL, в отличие от других неврологических проявлений COVID-19. Так, одним из механизмов, участвующих в патогенезе CADASIL, является эндотелиальная дисфункция, вызывающая вторичный тромбоз микрососудов, а также гипоперфузию из-за нарушения ауторегуляции мозгового кровотока вследствие нарушения работы ренин-ангиотензиновой системы. Поскольку инфекция COVID-19 также связана с коагулопатией и эндотелиальной дисфункцией, риск ишемического инсульта может быть выше в этой популяции. Однако требуется более подробное исследование патофизиологических механизмов развития инсульта у данной группы пациентов и методов лечения, направленных на стабилизацию эндотелия сосудов. Учитывая высокий риск развития повторных инсультов, пациентам рекомендуется соблюдать строгие меры профилактики инфекций на протяжении всей пандемии, а также вторичную профилактику развития ишемического инсульта. Своевременная диагностика и надлежащее лечение состояния могут улучшить долгосрочные результаты данной категории пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Di Donato I., Bianchi S., De Stefano N. et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects // BMC Med. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 41.
2. Mizuno T., Mizuta I., Watanabe-Hosomi A., Mukai M., Koizumi T. Clinical and Genetic Aspects of CADASIL // Front Aging Neurosci. – 2020. – Vol. 12. – P. 91.
3. Schoemaker D., Quiroz Y. T., Torrico-Teave H., Arboleda-Velasquez J. F. Clinical and research applications of magnetic resonance imaging in the study of CADASIL // Neurosci Lett. – 2019. – Vol. 698. – P. 173–179.
4. Dunn P. J., Maksemous N., Smith R. A. et al. Investigating diagnostic sequencing techniques for CADASIL diagnosis // Hum Genomics. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 2.

5. Ferrante E. A., Cudrici C. D., Boehm M. CADASIL: new advances in basic science and clinical perspectives // *Curr Opin Hematol.* – 2019. – Vol. 26, № 3. – P. 193–198.
6. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 15 (22.02.2022). – М., 2022.
7. Harapan B. N., Hyeon J. Y. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) // *Journal of neurology.* – 2021. – Vol. 268, № 9. – P. 3059–3071.
8. Muiño E., Fernández-Cadenas I., Arboix A. Contribution of “omic” studies to the understanding of cadasil. A Systematic Review // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 14. – P. 7357.
9. Tan R. Y., Markus H. S. CADASIL: migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationships // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. e0157613.
10. Zhang C., Li W., Li S. et al. CADASIL: two new cases with intracerebral hemorrhage // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2017. – Vol. 4, № 4. – P. 266–271.
11. Liao Y. C., Hu Y. C., Chung C. P. et al. Intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: prevalence, clinical and neuroimaging features and risk factors // *Stroke.* – 2021. – Vol. 52, № 3. – P. 985–993.
12. Palazzo P., Le Guyader G., Neau J. P. Intracerebral hemorrhage in CADASIL // *Rev Neurol (Paris).* – 2021. – Vol. 177, № 4. – P. 422–430.
13. Locatelli M., Padovani A., Pezzini A. Pathophysiological mechanisms and potential therapeutic targets in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 321.
14. Stojanov D., Vojinovic S., Aracki-Trenkic A. et al. Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Bosnian journal of basic medical sciences.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 1–8.
15. Lee J. S., Choi J. C., Kang S. Y. et al. Effects of lacunar infarctions on cognitive impairment in patients with cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy // *J Clin Neurol.* – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 210–214.
16. Мороз А. А., Абрамычева Н. Ю., Степанова М. С. и др. Дифференциальная диагностика церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2017. – Т. 117, № 4. – С. 75–80.
17. Ellul M. A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19 // *Lancet Neurol.* – 2020. – Vol. 19, № 9. – P. 767–783.
18. Spence J. D., de Freitas G. R., Pettigrew L. C. et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19 // *Cerebrovasc Dis.* – 2020. – Vol. 49, № 4. – P. 451–458.
19. Rutten J. W., Dauwerse H. G., Peters D. J. et al. Therapeutic NOTCH3 cysteine correction in CADASIL using exon skipping: in vitro proof of concept // *Brain.* – 2016. – Vol. 139, Pt 4. – P. 1123–35.
20. Liu X. Y., Gonzalez-Toledo M. E., Fagan A. et al. Stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor exhibit therapeutic effects in a mouse model of CADASIL // *Neurobiol Dis.* – 2015. – Vol. 73. – P. 189–203.
- vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects // *BMC Med.* 2017;15(1):41.
2. Mizuno T., Mizuta I., Watanabe-Hosomi A., Mukai M., Koizumi T. Clinical and Genetic Aspects of CADASIL // *Front Aging Neurosci.* 2020;12:91.
3. Schoemaker D., Quiroz Y. T., Torrico-Teave H., Arboleda-Velasquez J. F. Clinical and research applications of magnetic resonance imaging in the study of CADASIL // *Neurosci Lett.* 2019;698:173–179.
4. Dunn P. J., Maksemous N., Smith R. A. et al. Investigating diagnostic sequencing techniques for CADASIL diagnosis // *Hum Genomics.* 2020;14(1):2.
5. Ferrante E. A., Cudrici C. D., Boehm M. CADASIL: new advances in basic science and clinical perspectives // *Curr Opin Hematol.* 2019;26(3):193–198.
6. Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)” Version 15 (22.02.2022). М., 2022. (In Russ.).
7. Harapan B. N., Hyeon J. Y. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) // *Journal of neurology.* 2021;268(9):3059–3071.
8. Muiño E., Fernández-Cadenas I., Arboix A. Contribution of “omic” studies to the understanding of cadasil. A Systematic Review // *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7357.
9. Tan R. Y., Markus H. S. CADASIL: migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationships // *PLoS One.* 2016;11(6):e0157613.
10. Zhang C., Li W., Li S. et al. CADASIL: two new cases with intracerebral hemorrhage // *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4(4):266–271.
11. Liao Y. C., Hu Y. C., Chung C. P. et al. Intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: prevalence, clinical and neuroimaging features and risk factors // *Stroke.* 2021;52(3):985–993.
12. Palazzo P., Le Guyader G., Neau J. P. Intracerebral hemorrhage in CADASIL // *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(4):422–430.
13. Locatelli M., Padovani A., Pezzini A. Pathophysiological mechanisms and potential therapeutic targets in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Front Pharmacol.* 2020;11:321.
14. Stojanov D., Vojinovic S., Aracki-Trenkic A. et al. Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Bosnian journal of basic medical sciences.* 2015;15(1):1–8.
15. Lee J. S., Choi J. C., Kang S. Y. et al. Effects of lacunar infarctions on cognitive impairment in patients with cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy // *J Clin Neurol.* 2011;7(4):210–214.
16. Moroz A. A., Abramychева N. Y., Stepanova M. S. et al. Differential diagnosis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy // *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(4):75–80. (In Russ.).
17. Ellul M. A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19 // *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783.
18. Spence J. D., de Freitas G. R., Pettigrew L. C. et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19 // *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(4):451–458.
19. Rutten J. W., Dauwerse H. G., Peters D. J. et al. Therapeutic NOTCH3 cysteine correction in CADASIL using exon skipping: in vitro proof of concept // *Brain.* 2016;139(Pt 4):1123–35.
20. Liu X. Y., Gonzalez-Toledo M. E., Fagan A. et al. Stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor exhibit therapeutic effects in a mouse model of CADASIL // *Neurobiol Dis.* 2015;73:189–203.

REFERENCES

1. Di Donato I., Bianchi S., De Stefano N. et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small

Информация об авторах

Джалилова Зейва Шахяддин кызы, клинический ординатор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2025-7589; **Гаврилова Евгения Андреевна**, Врач-невролог и врач-иглорефлексотерапевт неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5021-7177; **Яковлев Алексей Александрович**, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, врач-невролог, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины, врач-рефлексотерапевт, зав. неврологическим отделением № 2 клиники НИИ неврологии, ассистент кафедры неврологии и мануальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ассистент кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2577-411X; **Смочилин Андрей Геннадьевич**, врач-невролог неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, соискатель и ассистент кафедры неврологии и мануальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5371-7345.

Information about authors

Dzhalilova Zeyva Sh., Clinical Resident of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2025-7589; **Gavrilova Evgeniia A.**, Neurologist and Acupuncturist of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5021-7177; **Yakovlev Aleksei A.**, Cand. of Sci. (Med), Doctor of the Highest Category, Neurologist, Doctor of Physical Therapy and Sports Medicine, Reflexologist, Head of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Assistant of the Department of Neurology and Manual Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Assistant of the Department of Physical Therapy and Sports Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2577-411X; **Smochilin Andrei G.**, Neurologist of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Candidate and Assistant of the Department of Neurology and Manual Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5371-7345.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал ПСПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» («Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals»), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикации».

1. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 — 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

III. Оформление рукописи

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте можно приводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150 — 200 слов (250 — 750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

• **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий российских учреждений в их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

• **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание!

НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

— тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

— статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

— диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Примеры оформления

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. А., Цег А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. — 2016. — Т. 23, № 1. — С. 54–58.

• **References** (список на английском).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников — на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. Сначала пишется фамилия автора, затем — инициалы:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, принимаемой в редакцию журнала.

• **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

• **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисункочной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисункочные подписи необходимо переводить на английский.*

• **Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для

подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

• **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Учёные записки ПСПбГМУ».

телефон: 338-70-07
факс: 8 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор — академик РАН, профессор С. Ф. Багненко
Зам. главного редактора — профессор Э. Э. Звартау
Зам. главного редактора — академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

PEER REVIEW PROCESS

- Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

- All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

- One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

- Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

- In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

- The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process — authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25 – 32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

III. Manuscript preparation

1. Manuscript. Please send the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx, *.rtf.).

2. The length of the full text of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

3. Manuscript formatting. The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and **bold** formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

4. The file with the text of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

• **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be stand before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

• **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

• **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

• **Article title.**

• **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

• **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

• **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

• **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

• **Affiliation in English.** You should use the english name of an institution. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

• **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

• **Acknowledgements in Russian:** this section should contain full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

• **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

• **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

– theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

– statistic digests (indicated in pageby page footnotes);

– dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usabaliev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // The Scientific Notes of Pavlov University. — 2016. — T. 23, № 1. — P. 54–58.

• **References** (in English).

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources — in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usabaliev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be convenient and understandable for reading.

The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeated the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated into English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in *.jpg, *.bmp or *.gif (*.doc and *.docx — if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponded the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief — *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

Deputy Editors — *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editors — *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц — 29248.

Информацию о подписке на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-70-07

Факс: (812) 338-66-77

Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*
Корректор *В. В. Бутакова*



Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство ПИ № ФС 77 - 83642 от 26 июля 2022 г.
Подписано в печать 27.07.2023 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 11,75. Тираж 1000 экз. № 164/23.
РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.
© УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2023